

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorstand: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)  
des hepatozellulären Karzinoms.  
Entwicklung eines therapiespezifischen Prognosescores

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Stephanie Hempe  
aus  
Pfaffenhofen a.d. Ilm  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Thomas Kolligs

Mitberichterstatter: PD Dr. Andrei Todica  
Prof. Dr. Lars Lindner

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Mark op den Winkel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.11.2018

## **Eidesstattliche Versicherung**

Hempe, Stephanie

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)  
des hepatozellulären Karzinoms.  
Entwicklung eines therapiespezifischen Prognosescores

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.12.2018

Ort, Datum

Stephanie Hempe

---

Unterschrift Doktorandin

*In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>7</b>
1.1	Epidemiologie.....	8
1.2	Ätiologie und Risikofaktoren.....	8
1.3	Klinik und Diagnostik.....	10
1.4	Therapieformen des HCCs .....	11
1.4.1	Kurative Verfahren.....	12
1.4.2	Nicht-kurative Verfahren.....	13
1.5	Prognose und Stagingssysteme .....	19
1.5.1	BCLC-Score .....	19
1.5.2	CLIP-Score .....	21
1.5.3	GETCH-Score .....	22
1.5.4	JIS-Score .....	22
1.5.5	Okuda-Score .....	24
1.5.6	Child-Pugh-Score .....	24
1.5.7	TNM-Klassifikation .....	25
1.5.8	M-TACE-Score .....	26
1.5.9	HAP-Score .....	27
1.5.10	STATE-Score .....	28
1.6	Große Studien zur Radioembolisation des HCC .....	30
<b>2</b>	<b>Fragestellung und Ziel .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>32</b>
3.1	Datenerhebung .....	32
3.2	Demographische und klinische Daten .....	33
3.3	Tumorassoziierte Daten .....	35
3.4	Laborchemische Daten .....	35
3.5	Therapieassoziierte Daten .....	36
3.6	Stagingssysteme .....	37
3.7	Statistik.....	37
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
4.1	Patientenkollektiv.....	40
4.1.1	Ätiologie .....	41
4.1.2	Klinische Parameter .....	42
4.1.3	Tumor-assoziierte Parameter.....	43
4.1.4	Stagingssysteme .....	45

4.1.5	Laborchemische Parameter .....	46
4.1.6	Therapieassoziierte Parameter .....	47
4.2	Univariate Analyse der Überlebenszeiten .....	50
4.2.1	Überlebenszeitanalyse des SIRT-Kollektivs .....	52
4.2.2	Ätiologie .....	53
4.2.3	Aszites .....	53
4.2.4	Pfortaderthrombose .....	54
4.2.5	Anzahl der Tumorknoten .....	55
4.2.6	Laborchemische Parameter .....	55
4.2.7	Selektive interne Radiotherapie .....	63
4.2.8	Stagingsysteme .....	64
4.3	Multivariate Analyse und Erstellung eines neuen Scores .....	79
4.3.1	Multivariat signifikante Parameter .....	79
4.3.2	M-SIRT4-Score .....	79
4.3.3	M-SIRT-Score .....	81
4.4	Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index .....	83
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>85</b>
5.1	SIRT-Kollektiv .....	85
5.1.1	Charakteristika des SIRT-Kollektivs .....	85
5.1.2	Überleben .....	88
5.1.3	Prognosefaktoren .....	89
5.1.4	Neues Stagingssystem nach Weng et al. ....	93
5.2	Der M-SIRT4-Score .....	94
5.2.1	Diskussion der berücksichtigten Prognosefaktoren .....	95
5.2.2	Ein neues SIRT-spezifisches Stagingssystem - Prognostische Fähigkeiten im Vergleich mit anderen HCC-Stagingssystemen .....	98
5.2.3	Konstruktion des Munich-SIRT-Scores .....	109
5.2.4	Ausblick externe und prospektive Validierung .....	112
5.3	Limitation .....	113
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>114</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>119</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>130</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>131</b>
<b>11</b>	<b>Publikationen und Auszeichnungen .....</b>	<b>133</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>134</b>

## 1 Einleitung

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) als weltweit häufigster Vertreter der primären Leberkarzinome weist bezüglich seiner Ätiologie ausgeprägte regionale Unterschiede auf [1-3]. Dies hat eine Vielzahl an Stagingssystemen zur Folge, welche mehrheitlich in heterogenen Patientenkollektiven entwickelt wurden [4-14].

Unter diesen zeichnet sich vor allem der BCLC-Score durch seine Kombination aus Stadieneinteilung und Therapiealgorithmus aus. Hierbei erfolgt eine primäre Unterteilung in kurative und nicht-kurative Behandlungsansätze, wobei trotz einer zunehmend früheren Diagnostizierung des HCCs in zwei Drittel der Fälle lediglich ein palliatives Prozedere als Therapieoption verbleibt. Der BCLC-Score empfiehlt diesbezüglich in Abhängigkeit der Tumorausbreitung und der zugrundeliegenden Leberfunktion eine lokoregionale Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) oder eine systemische, molekulare Therapie mittels Sorafenib [4, 15].

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) als weitere lokoregionale interventionelle Behandlungsoption bleibt im BCLC-Score bislang unberücksichtigt [4]. Dabei repräsentiert SIRT aufgrund der Anwendung des Betastrahlers Yttrium-90 als applizierter Wirkstoff ein neues Behandlungskonzept und erlangt eine zunehmende Bedeutung in der Therapie des fortgeschrittenen HCCs. Ein vielversprechendes Anwendungsgebiet stellt vor allem der Einsatz der SIRT bei HCC mit Pfortaderthrombose dar [16, 17].

Eine zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit war daher zunächst die Identifikation von Prognosefaktoren in einem homogenen SIRT-Kollektiv. Als Ziel galt es zudem die Prognosefähigkeit der bislang etablierten Stagingssysteme in einem homogenen SIRT-Kollektiv zu validieren sowie mittels der identifizierten Prognosefaktoren ein neues, SIRT-spezifisches Stagingssystem mit differenzierter Vorhersagekraft zum HCC-Management zu entwickeln.

## 1.1 Epidemiologie

Das primäre Leberkarzinom ist der sechsthäufigste Tumor und die dritthäufigste Ursache für einen durch Karzinome verursachten Todesfall mit ungefähr 7% aller neu diagnostizierten Karzinomfälle weltweit und über einer halben Millionen Todesfälle jährlich. Das HCC stellt darunter mit >90% den Hauptvertreter der primären malignen Lebererkrankungen dar [1, 2]. Die Inzidenz zeigt dabei abhängig von der Verbreitung der Risikofaktoren für die Entwicklung von HCC geographisch starke Unterschiede mit einer Häufigkeit von 85% in Virus-Hepatitis-endemischen Entwicklungsländern [1, 3, 15, 18-21]. Aufgrund der zunehmenden Zahl an Virus-Hepatitis-Infektionen, nicht-alkoholischer Fettleber-Erkrankungen, Fettleberhepatitis sowie an Fällen von Übergewicht und Diabetes mellitus ist die Tendenz der HCC-Neuerkrankungen allerdings auch in westlichen Ländern steigend. Zudem lässt sich bei einem bisher durchschnittlichem Erkrankungsalter von 65 Jahren eine Verlagerung zu jüngeren Patienten beobachten [3, 19, 22-40]. Männer sind bis zu vier Mal häufiger gefährdet ein HCC zu entwickeln als Frauen [2]. Aufgrund der extrem hohen Mortalitätsrate (Mortalität/Inzidenz-Ratio von 0.93) liegt die Gesamtüberlebensrate in Industrieländern nur bei ca. 5% mit einem medianen Überleben von ca. 10 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 6.5% [2, 21, 41].

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Das HCC weist hinsichtlich seiner Ätiologie eine Vielzahl an Risikofaktoren auf, die häufig durch geographische Gegebenheiten bedingt sind. Während in westlichen Ländern und Japan HCV-Infektionen und ein chronischer Alkoholabusus als Hauptrisikofaktoren zu nennen sind, dominieren in Afrika und Ostasien HBV-Infektionen sowie Aflatoxin-Exposition durch kontaminierte Lebensmittel [21, 40, 42-47]. In 80-90% der Fälle liegt dem HCC eine bereits vorbestehenden Leberzirrhose zugrunde, die dadurch eine bedeutende Rolle als fakultative Präkanzerose in der Genese des HCCs einnimmt. Daneben ist eine bereits fortgeschrittene Leberfibrose mit einem erhöhten Risiko verbunden [1, 19, 48-51]. Zu den weltweit häufigsten neoplastischen Risikofaktoren



zählt die HBV-Infektion, welche über DNA-destabilisierende Mechanismen auch ohne die Induktion einer Leberfibrose oder -zirrhose zur Ausbildung eines HCCs führen kann. Dabei ist eine positive Korrelation zwischen der Höhe des HBV-DNA-Wertes im Serum und der Tumorentwicklung nachweisbar [52-55]. Eine Infektion mit HBV findet häufig perinatal oder im frühen Kindesalter statt. Durch die weitverbreitete HBV-Impfung bei Neugeborenen konnte in den letzten Jahren bereits eine sinkende Tendenz der HBV-Infektion als Ätiologie des HCC dokumentiert werden [56].

Darüber hinaus ist eine chronische Hepatitis-C-Infektion vor allen in westlichen Ländern als bedeutender viraler Risikofaktor zu nennen, welche über einen langjährigen Entzündungsprozess kanzerogen wirkt. HBV-HCV-Koinfektionen weisen ein additiv gesteigertes Karzinomrisiko auf [48, 52, 57-61].

Mit einem Anteil von ca. 30% an der HCC-Entwicklung ersetzt eine alkoholische Lebererkrankung bedingt durch einen chronischen Alkoholabusus zunehmend die virale Hepatitis als Hauptätiologie in den Industrieländern und bewirkt eine Inzidenzverlagerung hin zu relativ jungen Patienten [20, 31, 33, 62, 63].

Des Weiteren wird für die in den letzten 30 Jahren zu beobachtende Zunahme an jährlichen HCC-Neuerkrankungen in westlichen Ländern ein gehäuftes Auftreten einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und nicht-alkoholischen Steatohepatitis (NASH) als Ursache angesehen, welche maßgeblich hinsichtlich ihrer Genese durch Diabetes mellitus und Adipositas beeinflusst werden und über die Entwicklung einer Leberzirrhose kanzerogene Wirkung zeigen [27-29, 37, 64-68].

Neben cholestatischen Lebererkrankungen wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sind als weitere Risikofaktoren Stoffwechselerkrankungen mit hepatischer Beteiligung wie die hereditäre Hämochromatose, der Morbus Wilson, der Alpha-1-Antitrypsinmangel, die Tyrosinämie und die hepatische Porphyrie zu erwähnen [52, 62, 69-72].

### 1.3 Klinik und Diagnostik

Das HCC erweist sich in seiner klinischen Manifestation sehr heterogen. Nach einer klinisch stummen Phase präsentiert es sich häufig mit unspezifischen Symptomen, welche denen der oftmals zugrundeliegenden Leberzirrhose ähneln und somit eine Früherkennung der Erkrankung erschweren [73, 74]. Vor allem Patienten mit Leberzirrhose, chronischer Hepatitis-B-Infektion sowie Fettleberhepatitis besitzen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs und profitieren von einer Früherkennung der Tumorerkrankung mit nachweisbar verbesserten 5-Jahres-Überlebensraten [52, 68, 75, 76]. Ein allgemein verfügbares sowie nicht-invasives Verfahren zum Screening stellt hierfür die qualitätsgesicherte Sonographie dar, die alle 6 Monate erfolgen sollte [76-82]. Wird dabei eine suspekte Raumforderung nachgewiesen bzw. ein Verdacht auf Malignität geäußert, so empfiehlt sich eine weitere Abklärung.

Das HCC ist gekennzeichnet durch eine primär arterielle Blutversorgung. Die daraus resultierende Hypervaskularisation bedingt eine frühe arterielle Anflutung des Kontrastmittels im Tumorgewebe mit anschließendem portalvenösen Wash-out [78-80, 83-87]. Zur Diagnose besonders geeignet sind daher kontrastmittelgestützte bildgebende Verfahren wie die KM-Sonographie, KM-CT und KM-MRT [79, 88, 89]. Aufgrund der zunehmenden Genauigkeit der bildgebenden Verfahren und dem charakteristischen Kontrastmittelverhalten des HCCs wird eine histologische Sicherung der Diagnose mittels Biopsie heutzutage in den S3-Leitlinien nur noch bei daraus resultierender therapeutischer Konsequenz oder uncharakteristischem Kontrastmittelverhalten eines malignitätsverdächtigen Herdes empfohlen [76, 83, 84]. In den aktuellen S3-Leitlinien finden Serummarker aufgrund ihrer mangelnden Spezifität im Rahmen der Primärdiagnostik keine Anwendung [76]. Das bislang als Tumormarker und Indikator für die Tumoraktivität etablierte Alpha-Feto-Protein (AFP), bei dem es sich physiologisch um ein in der fetalen Leber produziertes Glykoprotein handelt, kommt beim gesunden Menschen nur in geringen Mengen vor, weist allerdings auch bei anderen Hepatopathien erhöhte Werte auf. Aktuell wird AFP nur im Hinblick auf prognostische Aussagen und als Verlaufsparemeter jedoch nicht mehr zur Diagnosestellung empfohlen [1, 52, 76].

## 1.4 Therapieformen des HCCs

Für die Behandlung des HCCs gibt es eine Vielzahl an potentiell kurativen und nicht-kurativen Therapiemöglichkeiten (Tabelle 1).

Potentiell kurative Verfahren	Nicht-kurative Verfahren
<ul style="list-style-type: none"><li>- Chirurgische Resektion</li><li>- Orthotope Lebertransplantation</li><li>- Radiofrequenzablation</li><li>- Perkutane Alkoholinjektion</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Transarterielle Chemoembolisation</li><li>- Selektive interne Radiotherapie</li><li>- Sorafenib</li></ul>

Tabelle 1: Therapieformen des HCCs

Die AASLD-, EASL- und auch die deutschen S3-Leitlinien empfehlen zur Therapieevaluation den Algorithmus nach der BCLC-Klassifikation mit der stadienabhängigen Unterteilung in kurative, palliative und symptomatische Behandlungsmethoden (Abbildung 1) [1, 52, 76, 90]. Dabei sind die Leberfunktion, das Tumorstadium, der Allgemeinzustand des Patienten und ggf. die bestehenden Komorbiditäten zu berücksichtigen [91, 92]. Im Einzelfall kann ein Abweichen von dem BCLC-Therapiealgorithmus zum Vorteil des HCC-Patienten sein. Kombinationen der Therapien oder neuere Therapieoptionen wie zum Beispiel die selektive interne Radiotherapie (SIRT) sind zudem in dem BCLC-Therapiealgorithmus nicht integriert. Eine Entscheidung in Bezug auf die geeignete Therapiemodalität sollte daher erst nach angemessener Selektion der Patienten und interdisziplinärer Diskussion in einem entsprechend qualifizierten Tumorboard erfolgen [76].

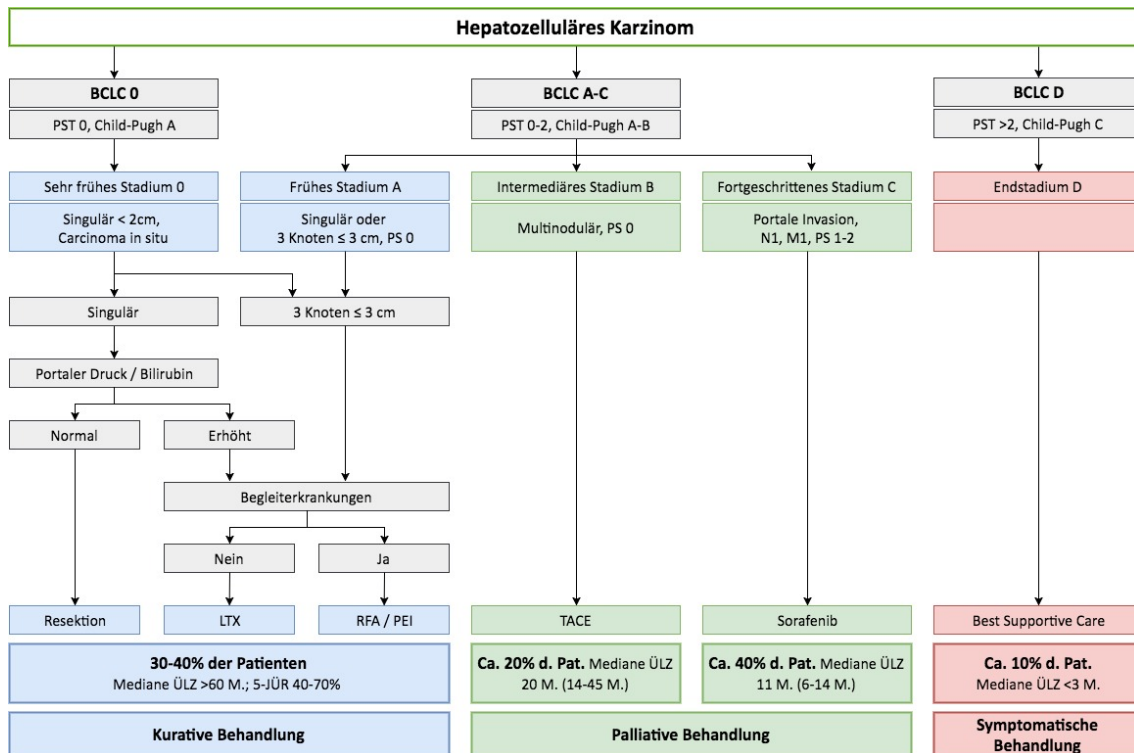


Abbildung 1: BCLC-Score und Therapiealgorithmus (modifiziert nach EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, 2012 [1])

#### 1.4.1 Kurative Verfahren

Für die kurativen Therapieansätze gilt ein frühes Tumorstadium (BCLC-0, BCLC-A) als Grundvoraussetzung, welche allerdings nur von ca. 30-40% aller HCC-Patienten erfüllt wird. Bei einer erfolgreich durchgeführten Therapie können 5-Jahres-Überlebensraten von über 50% erzielt werden [1, 15, 78, 85].

Nach aktuellen Leitlinien stellt eine **chirurgische Resektion** trotz einer Rezidivrate von 50-70% nach 5 Jahren die bevorzugte kurative Therapieform dar, vor allem bei solitären intrahepatischen Tumoren ohne Gefäßinvasion und fehlendem Anhalt für eine vorliegende portale Hypertension [4, 52, 93-96]. Eine Leberzirrhose erhöht das perioperative Mortalitätsrisiko um das Doppelte, weshalb bei Resektion eine adäquate oder zumindest kompensierte Leberfunktion im Child-Pugh-A-Stadium gegeben sein muss [83, 94, 97].

Die **Lebertransplantation (LTX)** erzielt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 70% und einer lokalen Rezidivrate von unter 15% ähnlich gute Ergebnisse wie die chirurgische Resektion. Zeitgleich ermöglicht sie die Behandlung der zugrundeliegenden

Leberzirrhose [76, 98, 99]. Die Milan-Kriterien beschreiben das Indikationsprofil für LTX: 1 Herd <5cm, maximal 3 Herde <3cm [99]. Den limitierenden Faktor dieser kurativen Therapieform stellt die Anzahl an Spenderorganen dar und führt aufgrund der langen Wartezeiten bei ca. 50% der gelisteten Patienten zu einem Tumorprogress mit Werten außerhalb der Milan-Kriterien [100]. Infolgedessen werden heutzutage zunehmend Lebendspenden sowie interventionelle Verfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Radiofrequenzablation (RFA) oder auch die Resektion als „Bridging-Therapien“ in Erwägung gezogen [76].

Eine alternative Therapie zur Resektion bei kleinen HCC-Herden (<5cm) in zirrhotischem Leberparenchym mit Child-Pugh-A oder B stellt das perkutane Ablationsverfahren **Radiofrequenzablation (RFA)** dar (5-Jahres-Überlebensraten bei Child-Pugh-A 61% [101]). Vor allem Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risikoprofil und mäßiggradiger portaler Hypertension profitieren von diesem potentiell kurativen Verfahren. Erfolgt eine RFA bei Tumoren >3cm und <5cm, so empfehlen Greten et al. in den S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des hepatozelluläre Karzinoms eine vorangehende Embolisation [52, 76].

#### 1.4.2 Nicht-kurative Verfahren

Die Diagnose eines HCCs wird aufgrund der späten klinischen Manifestation häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt, sodass den Patienten in der Regel nur noch palliative Behandlungsmethoden angeboten werden können [102-105].

Hierzu zählt der orale Multikinasehemmer **Sorafenib**, welcher seit 2007 als einzige systemische Therapie des HCCs zugelassen ist. Die Indikationskriterien umfassen dabei Patienten mit Child-Pugh-A und Fernmetastasen oder eine interventionell nicht zugängliche hepatische Tumorlokalisation. Im BCLC-Therapiealgorithmus ist die Empfehlung zu Sorafenib im Stadium BCLC-C gegeben [90, 106-108]. Die antiproliferative und antiangiogenetische Wirkung des Medikaments führt zu einer Hemmung der Tumorzellproliferation mit konsekutiver Induktion einer Apoptose. [85, 102, 109]. Llovet et al. konnten in ihrer Studie zum Thema Sorafenib bei fortgeschrittenem HCC für Sorafenib ein verlängertes Gesamtüberleben um 2.8 Monate

(medianes Gesamtüberleben Sorafenib-Gruppe vs. Placebo-Gruppe, 10.7 vs. 7.9 Monate) aufzeigen, eine Verbesserung der Lebensqualität wurde hingegen nicht dokumentiert [110-115].

Für das lokoregionale Verfahren der **transarteriellen Chemoembolization (TACE)** konnte in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv eine mediane Lebenserwartung von etwa 20 Monaten (18+/-9.5 Monate) dokumentiert werden [116]. Basierend auf der primär arteriellen Blutversorgung des Tumors erfolgt in diesem therapeutischen Verfahren die selektive Applikation eines Chemotherapeutikums mit einer gleichzeitigen Embolisation, wodurch eine Tumorphoxie und eine erwünschte arterielle Devaskularisation erzielt wird [76, 116, 117]. Vor allem bei Patienten mit adäquat erhaltener Leberfunktion und aufgrund der Tumoreigenschaften (Tumorgröße, Anzahl an Tumorknoten, Lokalisation) nicht-kurativ therapierbarem HCC hat sich die TACE etabliert und gilt nach BCLC-Therapiealgorithmus als First-Line-Therapie für Patienten in einem intermediären HCC-Stadium (BCLC-B) [85, 90, 118]. Eine dekompenzierte Leberfunktion (Child-Pugh-C), extrahepatische Manifestation sowie makroskopische Gefäßinfiltration zählen zu den Kontraindikationen. Dagegen wird die sichere Anwendbarkeit der TACE bei segmentaler Pfortaderthrombose aufgrund eines lediglich geringen Risikos für ischämische Nekrosen im gesunden Lebergewebe diskutiert [119-123].

Im Endstadium des HCCs (BCLC-D) erfolgt eine symptomatische Therapie im Sinne einer **Best Supportive Care (BSC)**. Weitere gängige Verfahren der Tumorthherapie wie Kryoablation oder Chemotherapie spielen in der Behandlung des HCCs keine wesentliche Rolle [76].

#### **1.4.2.1 SIRT**

Das HCC zählt zu den strahlensensiblen Tumoren und ist durch eine primär arterielle Gefäßversorgung sowie eine damit einhergehende Hypervaskularisation gekennzeichnet. Das gesunde Leberparenchym weist dahingegen eine duale Blutversorgung aus der Vena portae (80%) und der Arteria hepatica (20%) auf [124]. Neuere minimal-invasive, interventionelle Therapieverfahren beruhen auf diesen Eigenschaften und gewinnen zunehmend an Bedeutung. Hierbei ist die **selektive interne**

**Radiotherapie (SIRT)**, auch Radioembolisation genannt, als intravaskuläre Brachytherapie bei primären und sekundären Lebermalignomen zu erwähnen [124-126]. Man unterscheidet zwei verschiedene **Methoden** der SIRT: Radioembolisation mittels Jod-131 ( $^{131}\text{I}$ )-beladenem Lipidol und Radioembolisation mittels Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ )-beladenen Mikrosphären [127].

Aufgrund mangelnder Verfügbarkeit des Jod-131-Lipidols erfolgt eine SIRT häufiger mit den kommerziell erhältlichen **Yttrium-90-Kunstharz-Mikrosphären** (SIR-Spheres®, Sirtex Medical Ltd, Lane Cove, Australia) oder **Yttrium-90-Glass-Mikrosphären** (TheraSphere®, MDS Nordion, Ottawa, Kanada). Letztere wurden bereits 1999 erstmalig in den USA zur neoadjuvanten Therapie eines nicht-resezierbaren HCCs sowie zur Bridging-Therapie zugelassen. In Europa erfolgte 2002 die Zulassung des Yttrium-90 zur Therapie von Lebertumoren und 2006 gewährte die FDA in den USA den Einsatz bei Vorliegen einer Pfortaderthrombose [124].

Bei dem Isotop **Yttrium-90** handelt es sich um einen reinen Betastrahler mit einer mittleren Reichweite im Gewebe von 2.5mm und einer physikalischen Halbwertszeit von 64.1h [128]. Innerhalb der ersten zwei Wochen werden 95% der Strahlung an das Tumorgewebe abgegeben. Eine Isolation zum Strahlenschutz muss nicht durchgeführt werden [129]. Der mediane Partikeldurchmesser der eingesetzten Mikrosphären ist produktabhängig und liegt zwischen 25µm und 35µm. Eine Metabolisierung oder ein biologischer Abbau der Partikel findet nicht statt [128, 130].

Die **Technik der SIRT** mit Yttrium-90 basiert auf einer Katheter-gesteuerten, selektiv intraarteriellen Applikation von hochenergetischen, beta-emittierenden Mikrosphären in die tumorversorgende Arterie. Abhängig von den Perfusionsverhältnissen und den anatomischen Gegebenheiten erfolgt eine heterogene, vornehmlich im Tumorgewebe stattfindende Anreicherung des Yttrium-90 mit Induktion einer Strahlennekrose [124, 126]. Diese selektive Tumorbestrahlung mit gleichzeitig minimal toxischen Effekt auf das umliegende, malignomfreie Leberparenchym erlaubt den Einsatz höherer Strahlendosen als bei perkutaner Radiatio [131]. Die eingesetzten Partikel sind im Vergleich zu denjenigen bei TACE kleiner und bewirken daher ausschließlich eine Mikroembolisation ohne nennenswerte ischämiebedingte Komplikationen [126, 132].

Zur Berechnung der individuell zu applizierenden Radioaktivität existieren mehrere Dosimetrie-Methoden, die auf präinterventionellen Bildgebungen beruhen [130]. Eine empirische Empfehlung orientiert sich hierbei an der prozentualen Tumorlast: 2GBq für <25%, 2.5GBq 25-50% und 3GBq für >50% [128]. Bei eingeschränkter Leberfunktion gilt eine Dosisreduktion zu berücksichtigen, zudem sollte die auf das gesunde Leberparenchym wirkende Dosis 50Gy nicht überschreiten [128, 130]. Im klinischen Alltag wird die Radioembolisation meist lobär (rechter oder linker Leberlappen) durchgeführt, wohingegen bei bilobärem Befall mit eingeschränkter Leberfunktion oftmals ein zweizeitiges Vorgehen mit einem interventionsfreien Zeitraum von 4-6 Wochen stattfindet [133]. Aufgrund der möglichen postinterventionellen, ödematösen Schwellung empfiehlt sich ein bildgebender Nachweis des Therapieansprechens frühestens nach 6 Wochen, für den Nachweis eines signifikanten bildmorphologischen Korrelats hingegen erst nach 3-6 Monaten [134]. Theysohn et al. konnten in ihrer Studie zur hepatischen Volumenveränderung nach einer SIRT-Therapie innerhalb der ersten 6 Monate nach Abschluss der Therapie eine signifikante Volumenreduktion des behandelten Leberlappens (-33.9%) sowie eine kompensatorischer Hypertrophie des kontralateralen Leberlappens (+30.9%) nachweisen und folgerten daraus einen sicheren Einsatz der SIRT bei Patienten mit deutlich reduzierter Leberfunktion sowie die Anwendung von SIRT als Alternative zur Pfortaderembolisation vor einer kurativen Hemihepatektomie [125].

Um eine Vorhersage bezüglich der Anreicherung des Yttrium-90 und den Komplikationen durch extrahepatischen Abfluss tätigen zu können, erfolgt 1-2 Wochen präinterventionell eine diagnostische Angiographie mit den verhaltensähnlichen Technetium-99m-markierten makroaggregierten Albumin-Partikeln (MAA-Scan) und anschließender planarer und/oder Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) oder thorako-abdominellen Gamma-Szintigraphie [124, 129]. Ziel ist die Darstellung der anatomischen Verhältnisse und Identifikation eines Leber-Lungen-Shunts sowie einer extrahepatischen Partikelanreicherung durch relevante Umgehungskreisläufe. Um potentielle extrahepatische Strahlenschädigungen (z.B. an Lunge, Gastrointestinaltrakt) durch die radioaktive Wirkung der Mikrosphären zu vermeiden, wird nach individueller Abwägung eine prophylaktische Coilembolisation



der entsprechenden abfließenden Arterien durchgeführt. Betroffen sind häufig folgende Gefäße: A. gastroduodenalis, A. gastrica dextra und sinistra, A. hepatica sinistra, A. cystica [126]. Bei weiterhin bestehendem pulmonalen Shuntvolumen >20% oder Abfluss der Mikrosphären in gastrointestinale Organe gilt eine SIRT nach Datenlage der Hersteller als absolut kontraindiziert. Weitere **Kontraindikationen** sind eine pulmonale Insuffizienz und eine stark eingeschränkte Leberfunktion sowie Zustand nach perkutaner Strahlentherapie der Leber [128].

Zu den häufigsten spezifischen **Komplikationen** der SIRT zählen milde Symptome wie Erschöpfung (57%), abdominelle Schmerzen (23%), Übelkeit/Erbrechen (20%) und vorübergehende Hyperbilirubinämie [16]. Zudem besteht durch die radioaktive Wirkung der Mikrosphären auf umliegendes, gesundes Leberparenchym die Gefahr eines lebensbedrohlichen REILD (radioembolization-induced liver disease). Dabei handelt es sich um ein durch venöse Okklusion hervorgerufenes Leberversagen mit Ausbildung von Ikterus und Aszites [17, 135]. Die Inzidenzen für eine Beeinträchtigung des Magendarmtrakts mit Ulzerationen und Perforationen oder die Ausbildung einer Strahlenpneumonitis sind dagegen durch präinterventionell stattfindende, embolisierende Verfahren gering [136, 137]. Jakobs et al. dokumentierten in einem Kollektiv von 32 Patienten mit Lebermetastasen nach SIRT mit Glass-Mikrosphären eine Volumenreduktion des Leberparenchyms sowie Anzeichen einer Fibrose und portalen Hypertension [138].

Die SIRT hat sich als sicheres Therapieverfahren mit geringer Toxizität bewiesen und findet bisher bei primären und sekundären Lebermalignomen therapeutische Anwendung [139, 140]. In Studien konnte für dieses palliative Verfahren ein Überlebensbenefit für Patienten mit fortgeschrittenem HCC bei gleichzeitig guter Lebensqualität nachgewiesen werden [141]. Salem et al. dokumentierten in einer großen amerikanischen Studie zur SIRT bei HCC-Patienten eine Ansprechrates nach EASL-Kriterien von 57% sowie eine mediane Überlebenszeit für Patienten mit Child-Pugh-A bzw. Child-Pugh-B von 17.2 bzw. 7.7 Monaten [16]. Parameter wie ECOG-Performance-Status, Tumorgröße, Leberfunktion, Pfortaderthrombose und extrahepatische Metastasierung weisen dabei einen signifikanten prognostischen Einfluss auf [17, 76]. Aufgrund der derzeit noch limitierten Datenlage existiert allerdings kein Konsens

hinsichtlich der **Indikationen** für SIRT. Die European Society of Medical Oncology und das National Comprehensive Cancer Network haben im Gegensatz zur AASLD und EASL die SIRT als potentielle lokoregionale Therapieform des HCCs in ihren Leitlinien von 2009 bzw. 2010 aufgenommen [1, 52, 142, 143]. Zu den Indikationen der SIRT werden bislang der Einsatz zum Downstaging primär inoperabler Tumore mit gegebenenfalls konsekutiver kurativer Therapie, der Einsatz als Bridging-Therapie bis zur geplanten Lebertransplantation oder Resektion und die Therapie eines nicht-resezierbaren, fortgeschrittenen HCCs diskutiert, welches sich nicht zur TACE eignet oder unter TACE bzw. Sorafenib-Therapie einen Progress zeigte. Besonders Patienten mit folgenden Tumoreigenschaften könnten von einer SIRT profitieren: uni- oder bifokales HCC, disseminierter Leberbefall und ,trotz bislang fehlender Zulassung, Patienten mit Pfortaderthrombose (Hauptstamm- oder Seitenastthrombose) [144-146]. Aufgrund der nachgewiesenen guten Verträglichkeit und des geringen Toxizitätsprofils der SIRT beschäftigen sich derzeit Studien (z.B. *STOP-HCC*, *SORAMIC*) mit der Fragestellung SIRT als Alternative bzw. in Kombination mit Sorafenib einzusetzen [147-149]. Darüber hinaus wird die Anwendung der SIRT zur sogenannten „radiation segmentectomy“ bzw. „radiation lobectomy“ alternativ zur chirurgischen Intervention diskutiert [124, 150].

Weitere, randomisierte Studien müssen erfolgen, um zu zeigen in welchem Setting sich SIRT als Behandlungsmodalität des HCCs etablieren kann. Eine Entscheidung zur SIRT sollte derweil durch ein interdisziplinäres Tumorboard bestehend aus Onkologen, Hepatologen, Chirurgen, Nuklearmedizinern und interventionellen Radiologen gefällt werden [134].

## 1.5 Prognose und Stagingssysteme

Aufgrund der starken regionalen Verteilung von Risikofaktoren und dem damit einhergehenden heterogenen Erscheinungsbild des HCCs wurde weltweit eine Vielzahl an Stagingssystemen entwickelt, die die regionalen Unterschiede berücksichtigen. Unter diesen konnten sich der Child-Pugh-Score, die TNM-Klassifikation, der Okuda-, CLIP-, BCLC-, GETCH- und JIS-Score etablieren. [41, 151-153].

Die Lebenserwartung der Patienten mit HCC hängt im Gegensatz zu anderen Neoplasien nicht nur von dem Tumorausmaß, sondern auch stark von der zugrundeliegenden Lebererkrankung ab, die den Allgemeinzustand und damit auch die Therapiefähigkeit des Patienten bedingt [151, 154, 155]. Dies erschwert die Prognose für HCC und führt dazu, dass im Gegensatz zu multimodalen Scores wie Okuda-, CLIP-, BCLC-, GETCH- oder JIS-Score rein morphologische Stagingssysteme wie der TNM-Score keine zuverlässigen Aussagen hinsichtlich des Überlebens zulassen [153, 156-158]. Bislang konnte sich keiner dieser multimodalen Scores als universelles und allgemein anerkanntes Standard-Stagingssystem durchsetzen [151, 153]. Aktuell wird in den Leitlinien die Anwendung der BCLC-Klassifikation bezüglich Therapieevaluation empfohlen [1, 52, 53]. Weitere therapiespezifische, multimodale Prognosescores wie der M-TACE-, HAP- oder STATE-Score, die neben tumorassoziierten Parametern auch den Allgemeinzustand des Patienten einbeziehen, befinden sich aktuell in klinischer Erprobung [8-11].

### 1.5.1 BCLC-Score

Der BCLC-Score (Barcelona-Clinic-Liver-Cancer-Score) verbindet ein multivariates Staging des HCCs mit entsprechenden Therapieempfehlungen (Abbildung 1). 1999 von Llovet et al. entwickelt, umfasst er folgende Parameter: Tumorcharakteristik (Tumorgöße und Anzahl der Tumorknoten, Gefäßinvasion, Metastasen), assoziierte Leberfunktion und Allgemeinzustand des Patienten (Performance-Status-Test (PST)) [4]. Entsprechend der Stadieneinteilung erfolgt die Empfehlungen für etablierte Therapieverfahren des HCCs (Tabelle 2). In einem frühen Stadium der Tumorerkrankung (Stadium A) werden die kurativen Behandlungsmethoden Resektion,

Lebertransplantation, RFA und perkutane Alkoholinjektion (PEI) als Therapieoption aufgeführt. Erfüllt der Tumor nicht die Kriterien eines frühen Stadiums, so empfiehlt das Stagingssystem ausschließlich palliative Therapiemethoden: im mittleren Stadium (Stadium B) eine transarterielle Chemoembolization mit einer Überlebensrate von über 50% nach drei Jahren, im fortgeschrittenem Stadium (Stadium C) eine systemische Sorafenib-Therapie und im späten Stadium (Stadium D) eine rein symptomatische Therapie [4, 90]. Der BCLC-Score stellt die gebräuchlichste Klassifikation des HCCs in Europa dar und wird in den amerikanischen und europäischen Leitlinien empfohlen [1, 52, 76].

Stadium	PST	Tumorstadium	Okuda-Stadium	Assoziierte Leberfunktion
<b>Stadium A (frühes HCC)</b>				
<b>A1</b>	0	singulärer Herd	I	keine portale Hypertension und Bilirubin normal
<b>A2</b>	0	singulärer Herd	I	keine portale Hypertension und Bilirubin normal
<b>A3</b>	0	singulärer Herd	I	portale Hypertension und Bilirubin erhöht
<b>A4</b>	0	3 Herde <3cm	I-II	Child-Pugh-A/B
<b>Stadium B (intermediäres HCC)</b>				
<b>B</b>	0	groß, mehrere Herde	I-II	Child-Pugh-A/B
<b>Stadium C (fortgeschrittenes HCC)</b>				
<b>C</b>	1-2*	vaskuläre Invasion oder extra-hepatischer Befall*	I-II	Child-Pugh-A/B
<b>Stadium D (Endstadium HCC)</b>				
<b>D</b>	3-4**	jede Größe und Verteilung	III**	Child-Pugh-C**

Tabelle 2a: BCLC-Klassifikation (\*PST oder Tumorstadium, \*\*PST, Okuda-Score oder Leberfunktion, modifiziert nach Llovet et al., 1999 [4])

Therapieempfehlung	
Stadium A	Resektion, Transplantation, RFA, PEI
Stadium B	TACE
Stadium C	Sorafenib
Stadium D	Symptomatische Behandlung

Tabelle 2b: BCLC-Klassifikation (\*PST oder Tumorstadium, \*\*PST, Okuda-Score oder Leberfunktion, modifiziert nach Llovet et al., 1999 [4])

### 1.5.2 CLIP-Score

Der CLIP-Score (Cancer of the Liver Italian Program) zählt ebenfalls zu den multimodalen Stagingssystemen und wurde 1998 veröffentlicht. Neben den tumorassoziierten Parametern Tumormorphologie, AFP und Pfortaderthrombose ist über den Child-Pugh-Score die Leberfunktion integriert (Tabelle 3). Die prognostische Einteilung erfolgt entsprechend der Gesamtpunktzahl 0 bis 6 in sieben Untergruppen [14, 151, 155]. Seit der Einführung dieses Stagingssystems wurde der Score mehrfach extern validiert und erwies sich vor allem bei Patienten mit nicht-chirurgischen Therapieansatz hinsichtlich der Prognoseerfassung gegenüber anderen Stagingssystemen überlegen [41, 159-161].

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
AFP	<400ng/ml	≥400ng/ml	
Child-Pugh	Stadium A	Stadium B	Stadium C
Pfortader-thrombose	nicht vorhanden	vorhanden	
Tumor-morphologie	uninodular <i>und</i> Ausbreitung <50%	multinodular <i>und</i> Ausbreitung <50%	massiv <i>oder</i> Ausbreitung >50%

Tabelle 3: CLIP-Score (modifiziert nach A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators, Hepatologie 1998 [14])

### 1.5.3 GETCH-Score

Die Entwicklung des GETCH-Scores erfolgte durch die französische Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire 1999 im Rahmen einer prospektiven Studie an 24 Zentren. Bei der Analyse der Daten konnten der Karnofsky-Index, der Bilirubin-, der AFP- und der AP-Wert sowie eine Pfortaderthrombose als Prognosefaktoren bestimmt werden, denen je nach Ausprägung eine bestimmte Punktezahl zugeteilt wurde. Anhand der Gesamtpunktzahl ließen sich drei verschiedene Risikogruppen identifizieren (Tabelle 4). Im Stadium A (0 Punkte, geringes Mortalitätsrisiko) beträgt die 1-Jahres-Überlebensrate 72%, im Stadium B (1-5 Punkte, mittleres Mortalitätsrisiko) 34% und im Stadium C ( $\geq 6$  Punkte, hohes Mortalitätsrisiko) 7% [5]. Seit der Einführung des GETCH-Scores wurde dieser in Studien extern validiert, konnte sich anderen existierenden Stagingssystemen gegenüber allerdings selten als überlegen erweisen [36, 162-164].

Kriterium	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
AFP ( $\mu\text{g/l}$ )	<35		$\geq 35$	
AP (ULN*)	<2		$\geq 2$	
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	<50			$\geq 50$
Karnofsky-Index (%)	$\geq 80$			<80
Pfortaderthrombose	nein	ja		

Ergebnis	Stadium	Mortalitätsrisiko
0 Punkte	A	gering
1-5 Punkte	B	mittel
$\geq 6$ Punkte	C	hoch

Tabelle 4: GETCH-Score (\*Upper Limit of Normal Range, modifiziert nach Chevret et al., 1998 [5])

### 1.5.4 JIS-Score

Der 2003 durch die LCSGJ (Liver Cancer Study Group of Japan) entwickelte Japan Integrated Staging (JIS)-Score erlaubt die Einteilung des HCCs mittels der beiden univariaten Stagingssysteme Child-Pugh-Score und der modifizierten TNM-Klassifikation

in fünf prognostische Stadien (Tabelle 5). Die modifizierte TNM-Klassifikation nach LCSGJ unterscheidet dabei die drei Tumorparameter singulärer Tumorknoten, Knoten <2cm und Gefäßinvasion. Anhand dieser Kriterien erfolgt die Einteilung in die tumormorphologischen Gruppen T1 bis T4. Für die endgültige LCSGJ-TNM-Stadieneinteilung (Stadium I-IV) werden zudem die Parameter Lymphknoten und Fernmetastasen berücksichtigt. Darüber hinaus findet eine Gewichtung der Child-Pugh-Stadien durch unterschiedliche Punktevergabe statt. Zuletzt erfolgt die Klassifikation der fünf JIS-Gruppen durch Addition der Punkte für das entsprechende Child-Pugh-Stadium und LCSGJ-TNM-Stadium [13]. 2004 wurde der JIS-Score in einem Kollektiv von 4525 HCC-Patienten extern validiert und erwies sich vor allem im Vergleich zum CLIP-Score als besseres Prognosemodell [165]. Weitere Studien bestätigten dem JIS-Score zudem eine gute prognostische Aussagekraft vor allem bei chirurgisch kurativ behandelten Patienten [166-169].

TNM (LCSGJ)	I. singulär	II. Größe <2 cm	III. keine Gefäßinvasion
I	alle drei Faktoren erfüllt		
II	zwei Faktoren erfüllt		
III	ein Faktor erfüllt		
IV	kein Faktor erfüllt		

Stadium	Kriterium
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV - A	T4, N0, M0 oder T1-T4, N1, M0
IV - B	T1-T4, N0, M+ oder T1-T4, N1, M+

Punkte	0	1	2	3
Child-Pugh	A	B	C	-
TNM-Klassifikation (LCSGJ)	I	II	III	IV

Ergebnis	Stadium
0 Punkte	frühes Stadium
1-2 Punkte	mittleres Stadium
3-4 Punkte	fortgeschrittenes Stadium
5 Punkte	spätes Stadium

Tabelle 5: JIS-Score (modifiziert nach Kudo et al., 2003 [13])

### 1.5.5 Okuda-Score

Der Okuda-Score umfasst neben der Tumorgroße auch drei Parameter, welche die zugrundeliegende Leberfunktion beachten: Aszites, Albumin und Bilirubin. Vaskuläre Invasion, Pfortaderthrombose sowie Lymphknoten und Fernmetastasen werden nicht berücksichtigt. Das Stagingssystem wurde 1985 in Japan als erstes multimodales Stagingssystem mittels retrospektiv erhobenen Daten von 850 Patienten entwickelt und unterscheidet drei Stadien der HCC-Erkrankung (Tabelle 6). Die Überlebenszeit lag in dem Patientenkollektiv mit unbehandeltem HCC von Okuda et al. bei 8.3 Monaten für das Stadium I, 2.7 Monaten für das Stadium II und 0.7 Monaten für das Stadium III [6].

Kriterium	positiv	negativ
Albumin (g/dl)	<3.0	≥3.0
Aszites	klinisch detektierbar	klinisch fehlend
Bilirubin (mg/dl)	>3.0	<3.0
Tumorbefall (%)	>50	<50

Ergebnis	Stadium	
alles negativ	I	nicht fortgeschritten
1 oder 2 positiv	II	moderat fortgeschritten
3 oder 4 positiv	III	sehr fortgeschritten

Tabelle 6: Okuda-Score (modifiziert nach Kudo et al., 2003 [13])

### 1.5.6 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score wurde primär zur Abschätzung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose entwickelt und wiederholt auch als HCC-Stagingssystem evaluiert [7]. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der drei Laborwerte Bilirubin, Albumin und Quick sowie der zwei klinischen Parameter Aszites und hepatische Enzephalopathie (Tabelle 7). Tumorspezifische Parameter gehen nicht in den Score ein. Je nach Ausprägung der Parameter können 1 bis 3 Punkte vergeben werden, sodass insgesamt ein Score von 5 bis 15 erreicht werden kann, anhand dessen die Einteilung in drei Stadien erfolgt: A (5-6 Punkte), B (7-9 Punkte) und C (10-15 Punkte) [170]. Die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten betrugen in der Übersichtsarbeit zur Prognose bei Leberzirrhose von



D’Amico et al. im Stadium Child A 95% bzw. 90%, im Stadium Child B 80% bzw. 70% und im Stadium Child C 45% bzw. 38% [171].

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Aszites	kein	leicht	mittelgradig
Bilirubin (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stad. I-II	Stad. III-IV
Quick (%)	>70	70-40	<40

Ergebnis	Stadium
5-6 Punkte	A
7-9 Punkte	B
10-15 Punkte	C

Tabelle 7: Child-Pugh-Score (modifiziert nach Steven A Curley et al., 2017 [172])

### 1.5.7 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation basiert auf pathologischen sowie morphologischen Kriterien und dient weltweit der onkologischen Stadieneinteilung solider maligner Tumore [12]. Seit der Entwicklung dieses Stagingssystems in den Jahren 1943 bis 1952 wurde die TNM-Klassifikation von dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union internationale contre le cancer (UICC) immer wieder ergänzt und aktualisiert. 2017 wurde die achte Auflage veröffentlicht [173]. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt ausschließlich folgende Parameter: die Tumorausdehnung (T) hinsichtlich Tumorgöße, Anzahl der Knoten und Invasion in benachbarte Organe sowie Lymphknoten- (N) und Fernmetastasen (M) (Tabelle 8). Prognosefaktoren wie Leberfunktionsparameter sind nicht integriert, weshalb dieses Stagingssystem hinsichtlich seiner Aussagekraft bei HCC kritisch beurteilt wird [12, 41, 156, 174].

TNM-Klassifikation	
<b>TX</b>	keine Aussage über den Primärtumor möglich
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	singulärer Knoten ohne Gefäßinfiltration
<b>T2</b>	singulärer Knoten mit Gefäßinfiltration oder multiple Knoten, keiner >5cm
<b>T3a</b>	multiple Knoten >5cm in größter Ausdehnung
<b>T3b</b>	singuläre oder multiple Knoten jeglicher Größe mit Infiltration eines großen Astes der V. portae oder Vv. hepaticae
<b>T4</b>	Infiltration benachbarter Organe (ausgenommen Gallenblase)
<b>NX</b>	nicht beurteilbar
<b>N0</b>	keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>MX</b>	nicht beurteilbar
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

Stadium	Kriterium
<b>I</b>	T1, N0, M0
<b>II</b>	T2, N0, M0
<b>IIIA</b>	T3a, N0, M0
<b>IIIB</b>	T3b, N0, M0
<b>IIIC</b>	T4, N0, M0
<b>IVA</b>	jedes T, N1, M0
<b>IVB</b>	jedes T, jedes N, M1

Tabelle 8: TNM-Klassifikation (modifiziert nach Wittekind et al., 2010 [12])

### 1.5.8 M-TACE-Score

Bei dem M-TACE-Score (Munich-TACE-Score) handelt es sich um ein TACE-spezifisches Stagingssystem mit dem Ziel der Prognoseabschätzung bei HCC-Patienten, die sich nicht zur Durchführung einer kurativen Therapie eignen. Eine 2013 am Klinikum der Universität München durchgeführte retrospektive Analyse von 186 TACE-Patienten identifizierte den AFP-, Bilirubin-, CRP-, Kreatinin- und Quick-Wert sowie die BCLC-Tumorausdehnung in modifizierter Version als unabhängige, multivariate Prognosefaktoren. Diese Parameter wurden folglich in den M-TACE-Score inkorporiert

(Tabelle 9) [9, 10]. Entsprechend der Ausprägung der Parameter erfolgt eine Wichtung durch eine unterschiedliche Punkteverteilung. Eine anschließende Addition der Punkte erlaubt eine klinisch einfach durchzuführende Einteilung in drei prognostische Gruppen [9, 10].

Patienten im Stadium I (0-9 Punkte) weisen mit einem medianen Überleben von 35.2 Monaten ein geringes Mortalitätsrisiko auf. Im Stadium II (10-13 Punkte) beläuft sich das mediane Überleben auf 16.9 Monate. Für das Stadium III (14-26 Punkte) ist mit einem medianen Überleben von nur 8.6 Monaten ein hohes Mortalitätsrisiko dokumentiert [9, 10].

Kriterium	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	6 Punkte
AFP (ng/ml)	-	35-999	-	≥1000
BCLC-Tumorausdehnung	-	-	3 oder 4*	-
Bilirubin (mg/dl)	-	1.1-3.0	-	≥3.1
CRP (mg/dl)	-	0.5-1.9	-	≥2.0
Kreatinin (mg/dl)	≥1.3	-	-	-
Quick (%)	<75	-	-	-

Ergebnis	Stadium	Mortalitätsrisiko
0-9 Punkte	I	gering
10-13 Punkte	II	mittel
14-26 Punkte	III	hoch

Tabelle 9: M-TACE-Score (\*BCLC Tumorausdehnung 3 oder 4 positiv, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: multilokulär (>3 Knoten ≤3cm, >1 Knoten ≤5cm), modifiziert nach op den Winkel et al., 2015 [10])

### 1.5.9 HAP-Score

Der HAP-Score (Hepatoma arterial-embolisation prognostic-Score) dient ebenso wie der M-TACE-Score als Stagingssystem zur Prognoseabschätzung bei transarterielle (Chemo-) Embolisation und wurde 2013 von Kadalayil et al. in England im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 114 Patienten entwickelt und bereits extern erfolgreich validiert.

Die Einteilung in vier prognostische Gruppen gelingt anhand der Tumorgröße und des AFP-Wertes sowie der zwei leberspezifischen Parameter Albumin und Bilirubin (Tabelle

10). Die Berechnung des Scores erfolgt dabei nach einem einfachen Prinzip. Jedem Parameter, dessen Wert außerhalb des definierten Cut-offs liegt, wird ein Punkt zugeteilt. Durch Addition der Punkte ergibt sich eine mögliche Gesamtsumme von 0 bis 4 Punkten, anhand dessen die Einteilung der HCC-Patienten in die vier prognostischen Gruppen erfolgt:

HAP A (0 Punkte, niedrige Risikogruppe), HAP B (1 Punkt, mittlere Risikogruppe), HAP C (2 Punkte, hohe Risikogruppe) und HAP D (>2 Punkte, sehr hohe Risikogruppe) mit einem medianen Überleben von 27.6, 18.5, 9.0 und 3.6 Monaten [11].

Kriterium	Punkte
AFP >400ng/ml	1
Albumin <36g/dl	1
Bilirubin >17µmol/l	1
Maximaler Tumordurchmesser >7cm	1

Ergebnis	Stadium	Mortalitätsrisiko
0 Punkte	A	gering
1 Punkt	B	mittel
2 Punkte	C	hoch
>2 Punkte	D	sehr hoch

Tabelle 10: HAP-Score (modifiziert nach Kadalayil et al., 2013 [11])

#### 1.5.10 STATE-Score

Hucke et al. konzipierten und validierten 2013 in Österreich den STATE-Score (Selection for transarterial chemoembolization treatment score) in der Absicht ein Prognosemodell zur Identifikation von HCC-Patienten zu entwickeln, die sich zur Durchführung einer TACE eignen.

Der STATE-Score erlaubt die Unterscheidung zweier Gruppen und berechnet sich wie folgt [8]:

```
STATE-Score = Albuminwert (g/L)
              - 12 (falls Up-to-Seven-Kriterium nicht erfüllt)
              - 12 (falls CRP  $\geq 1$  mg/dl)
```

Das Up-to-Seven-Kriterium ist definiert als die Summe aus dem größten Tumorknoten in cm und der Anzahl aller Tumorknoten und wird einer Bildgebung 5-7 Tage vor der ersten TACE entnommen. Ergibt sich dabei ein Wert  $<7$ , so gilt das Up-to-Seven-Kriterium als erfüllt [175].

Bei einem STATE-Score  $<18$  Punkte wurde eine kürzere mittlere Überlebenszeit (5.3 Monate) und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Ereignisse nach Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 dokumentiert (23%) [176]. Die Berechnung der Number Needed to Harm bei Patienten nach erster TACE und mit STATE-Score  $<18$  Punkte ergab 4. Dagegen wiesen Patienten mit STATE-Score  $\geq 18$  Punkte eine bessere Prognose auf (19.5 Monate mediane Überlebenszeit) [8]. Hücke et al. folgerten daraus, dass Patienten mit einem STATE-Score  $<18$  Punkte initial nicht von einer TACE profitieren [177].

## 1.6 Große Studien zur Radioembolisation des HCC

Die beiden bislang größten Studien zu SIRT bei HCC-Patienten stammen von Sangro et al. [17] und Salem et al. [16].

Die 2011 veröffentlichte, multizentrische Studie von **Sangro et al.** analysierte retrospektiv ein Kollektiv von 325 mit Yttrium-90-Mikrosphären radioembolisierten HCC-Patienten [17]. Es wurde eine mediane Überlebenszeit von 12.8 Monaten (95%-KI: 10.9-15.7 Monate) dokumentiert. In 78.5% der Fälle lag eine Leberzirrhose vor. Die Mehrheit der Patienten wies einen guten Allgemeinzustand auf (ECOG 0-1, 87.7%) und befand sich in einem Child-Pugh-Stadium A (82.5%). Ätiologisch dominierte mit 44.3% eine Hepatitis C-Infektion. Zum Zeitpunkt der SIRT wurden 56.3% der Patienten dem BCLC-Stadium C zugeteilt und bei 23.3% lag eine Pfortaderthrombose (Teilhrombose 13.5%) vor. Sangro et al. ermittelten durch Cox-Regression die prognostisch multivariat signifikanten Parameter ECOG-Performance-Status, intra- und extrahepatische Tumorausdehnung, Leberfunktion (Bilirubin >1.5mg/dl, INR), BCLC-Klassifikation, Tumorlast (multinodulär, bilobär) und AFP.

**Salem et al.** publizierten 2010 in einem Kollektiv von 291 HCC-Patienten eine Übersichtsarbeit zu den Langzeitergebnissen nach lokoregionaler Therapie mit Yttrium-90-Mikrosphären [16]. Hinsichtlich der Charakteristika des SIRT-Kollektiv konnte bei 87% der Patienten eine Leberzirrhose, in 34% der Fälle eine Hepatitis C-Infektion sowie bei 23% der Patienten eine vollständige Pfortaderthrombose (20% Teilthrombose) nachgewiesen werden. Als multivariat signifikante Parameter wurden Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, portale Hypertension, Tumorausdehnung sowie die laborchemischen Parameter Bilirubin, Albumin und AFP identifiziert. Das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose erwies sich als multivariat nicht signifikant. Die mediane Überlebenszeit bei Patienten im Child-Pugh-Stadium A lag bei 17.2 Monaten, während Patienten im Stadium B im Median bereits nach 7.7 Monaten verstarben.

## 2 Fragestellung und Ziel

Die SIRT wird zunehmend als alternative lokoregionale interventionelle Therapie für nicht-kurativ behandelbare HCC-Patienten wahrgenommen, bislang jedoch lediglich in spezialisierten Zentren angeboten. In Studien liefert die SIRT vielversprechende Ergebnisse und richtet sich als intravaskuläre Brachytherapie an eine neu zu definierende Untergruppe des HCC-Patientenkollektivs [16, 17].

Die bislang etablierten HCC-Stagingsysteme sind mehrheitlich in heterogenen Patientenkollektiven entwickelt worden. Zur Therapieallokation und Prognoseaussage werden jedoch zunehmend spezifische Stagingsysteme für die unterschiedlichen HCC-Gruppen diskutiert.

An einem Kollektiv von 72 SIRT-Patienten sollten die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Welche klinischen, laborchemischen und tumorspezifischen Charakteristika definieren dieses SIRT-Kollektiv?
- Welche Prognoseparameter lassen sich bei HCC-Patienten mit SIRT identifizieren?
- Welches HCC-Stagingsystem weist die besten prognostischen Fähigkeiten für SIRT-Patienten auf?
- Kann ein SIRT-spezifisches Stagingsystem konstruiert werden?

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Datenerhebung

In retrospektiver Vorgehensweise erfolgte zunächst aus den 570 Patienten, bei welchen im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 29.02.2012 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Klinikum der Universität München Campus Großhadern ein primäres HCC diagnostiziert wurde, die Identifikation derjenigen Patienten mit einer stattgefundenen Radioembolisation im Behandlungsverlauf. Ergänzend wurden Patienten, die primär über das Institut für Klinische Radiologie bzw. über die Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität München Campus Großhadern geführt wurden, berücksichtigt (10.08.2004 bis 09.10.2012). Patienten, welche im Anschluss an die Behandlung mit SIRT eine Lebertransplantation erhielten, wurden von der Datenerhebung ausgeschlossen. Voraussetzung für den Einschluss eines HCC-Patienten in diese Arbeit war neben der SIRT-Behandlung eine lückenlose Datenerhebung, wobei ein Zeitrahmen von 4 Wochen nach Diagnosestellung bzw. vor 1. SIRT sowie hinsichtlich der Laborparametern ein Zeitfenster von 60 Tagen festgelegt wurde und nicht mehr als 4 Parameter fehlen durften. Insgesamt erfüllten 72 Patienten die festgelegten Kriterien.

Für die genaue Charakterisierung des vorliegenden Studienkollektives wurden retrospektiv neben demographischen, laborchemischen und therapieassoziierten Parametern mit prognostischer Bedeutung auch alle Parameter der gängigen Stagingssysteme BCLC, Child-Pugh, CLIP, GETCH, JIS, Okuda und TNM sowie die Parameter der neu publizierten HAP-, M-TACE- und STATE-Scores erhoben. Die folgende Auflistung gibt einen Überblick zu den erhobenen Parametern.

**Demographische Daten:** Geburtsdatum, Geschlecht, Überlebensstatus, Todesdatum/Beobachtungsende



**Klinische Daten:** Datum der Erstdiagnose, Ätiologie, Ernährungszustand (BMI), Diabetes mellitus, ECOG-Performance-Status, Leberzirrhose, Aszites, Hepatische Enzephalopathie, Portale Hypertension, Pfortaderthrombose

**Tumorassoziierte Daten:** Histologische Sicherung, Anzahl der Tumorknoten, Tumorausdehnung (cm), Tumorbefall der Leber ( $\leq$ / $\geq$  50%), Up-to-Seven-Kriterium, Bilobärer Befall, Makroskopische Gefäßinfiltration, Lymphknoten  $>1$ cm, Fernmetastasen

**Laborchemische Daten:** AFP, Albumin, Alkalische Phosphatase, Ammoniak, Bilirubin, CRP, Ferritin, GGT, GOT/AST, GPT/ALT, Hämoglobin, INR, Kreatinin, LDH, Quick, Thrombozyten

**Therapieassoziierte Daten:** Modalität und Datum der Ersttherapie, Resektion, Anzahl und Datum bzw. Therapiedauer bei Resektion, RFA, PEI, TACE, SIRT, Sorafenib, Best Supportive Care, Sunitinib, Erlotinib, Chemotherapie, Strahlentherapie, Applizierte Aktivität bei SIRT, Therapieabbruch

Die Datenerhebung fand vorrangig mittels des klinischen Informationssystems KUM und dem medizinischen Zentralarchiv des Klinikums statt. Als Informationsquellen dienten hierbei Arztbriefe, Laborwerte der klinischen Chemie und radiologische Befunde. Bei fehlenden Daten wurden die entsprechenden Parameter von den jeweiligen Hausärzten bzw. externen Kliniken eingeholt. Die zuständige Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität München genehmigte die retrospektive Analyse. Eine schriftliche Einverständniserklärung war aufgrund der retrospektiven und anonymisierten Auswertung dagegen nicht nötig.

### 3.2 Demographische und klinische Daten

In der vorliegenden Arbeit konnte mehrheitlich der Zeitpunkt der **Erstdiagnose** aus der Patientenakte entnommen werden, in den übrigen Fällen wurde das Datum des ersten radiologischen oder histologischen HCC-Nachweises herangezogen. Der **Überlebensstatus** bzw. das Todesdatum wurde sofern möglich ebenso aus der Krankenakte entnommen, ansonsten erfolgte die Kontaktierung der Hausärzte. Für

Patienten, die im Studienzeitraum nicht verstorben waren, wurde der 27. März 2013 als Beobachtungsende festgelegt.

Die Einteilung der **Ätiologie** erfolgte in die Parameter virale Hepatitiden (HBV, HCV), Alkoholabusus, kryptogen und andere seltenere Ursachen (Hämochromatose, primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Zirrhose oder Alpha-1-Antitrypsinmangel), wobei auch eine kombinierte Entwicklungsursache berücksichtigt wurde. Zudem erfolgte die Erhebung des Ernährungszustandes der Patienten (BMI) sowie des Vorliegens eines Diabetes mellitus. Bei ungeklärter Ätiologie aber zeitgleich langbestehendem Diabetes mellitus und Leberzellverfettung bzw. Steatosis hepatis wurde eine NASH angenommen.

Die Dokumentation der **Leberzirrhose** bzw. einer Leberfibrose oder Steatosis hepatis gelang mittels bildgebender oder histologischer Verfahren. Ein klinischer Nachweis fand anhand von Blutwerten wie Albumin, Bilirubin und Quick sowie anhand der Manifestation eines Aszites, einer portalen Hypertension oder einer hepatischen Enzephalopathie statt. Eine leichte Ausprägungsform des **Aszites** lag bei bildmorphologischem Nachweis vor, wurden hingegen Therapiemaßnahmen nötig oder klinisch eine Zunahme des Bauchumfangs festgestellt, erfolgte die Einteilung in einen schweren Aszites. Bei ausschließlich pathologisch erhöhtem Ammoniakwert im Blut zu Beginn der entsprechenden SIRT wurde eine leichte **hepatische Enzephalopathie** (HE) angenommen. Bestanden darüber hinaus Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder ein pathologischer Zahlenverbindingstest, erfolgte die Klassifikation in eine schwere HE. Eine **portale Hypertension** wurde angenommen, wenn der hepatische Venendruck >10mmHg betrug, ausgeprägte portokavale Anastomosen wie Ösophagus- oder Fundusvarizen endoskopisch oder radiologisch nachgewiesen werden konnten oder eine Splenomegalie mit zeitgleich bestehender Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l) vorlag [4]. Die Einteilung einer **Pfortaderthrombose** in Teil- bzw. vollständige Thrombose erfolgte mittels radiologischen Verfahren wie KM-CT/MRT oder Duplex-Sonographie. Der physische Zustand der Patienten wurde durch den **ECOG-Performance-Status** bzw. Karnofsky-Index beurteilt. Bei lückenhafter Datenlage wurde die klinische Beurteilung des Patienten in den entsprechenden Arztbriefen zur Einteilung berücksichtigt.

### 3.3 Tumorassoziierte Daten

Zur Dokumentation der **Anzahl an hepatischen Tumorknoten** (Einteilung in ein, zwei, drei oder mehr drei Tumorknoten) wurden bildgebende Verfahren, vor allem CT und MRT, herangezogen, aus denen auch die **Tumorgröße** (maximaler Durchmesser der Tumorstadium in cm) und der prozentuale **Tumorbefall** ( $\leq/\geq 50\%$ ) ermittelt wurden. Zusätzlich fand eine Einteilung der **Tumorausdehnung** nach BCLC-Kriterien (singulärer Knoten  $\leq 2\text{cm}$ , singulärer Knoten  $> 2\text{cm}$  und  $\leq 5\text{cm}$  bzw. drei Knoten  $\leq 3\text{cm}$ , multiple Knoten ohne Gefäßinfiltration bzw. Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen [4]) sowie eine Einteilung in unilobärer und **bilobärer Befall** der Leber statt. Für den M-TACE-Score galt eine modifizierte BCLC-Tumorausdehnung ohne Berücksichtigung der Lymphknoten. Weitere, den radiologischen Befunden (aus CT, MRT, PET oder PET-CT) entnommene Parameter waren eine mögliche **makroskopische Gefäßinfiltration** mit Dokumentation des betroffenen Gefäßes und **Fernmetastasen**. **Lymphknotenmetastasen** wurden entweder nach histologischer Sicherung oder bei einem Durchmesser  $> 1\text{cm}$  in radiologischen Befunden angenommen.

### 3.4 Laborchemische Daten

Die Tabelle 11 listet die erhobenen laborchemischen Parameter auf. Dabei wurden die jeweils präinterventionellen Laborwerte notiert. War in einem zeitlichen Abstand von maximal 60 Tagen vor Therapiebeginn ein Laborwert in der jeweiligen Patientenakte nicht festgehalten, so wurden die Hausärzte diesbezüglich kontaktiert. Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte eine Einteilung der Laborparameter in Quartilen.

Parameter	Referenzbereich	n
AFP (ng/ml)	<7.0	72
Albumin (g/dl)	3.5-5.0	69
Alkalische Phosphatase (U/l)	≤135	72
Ammoniak (μmol/l)	11-47	11
Bilirubin (mg/dl)	≤1.0	72
CRP (mg/dl)	≤0.5	72
Ferritin (ng/ml)	30-300	25
GGT (U/l)	≤40	72
GOT/AST (U/l)	≤35	72
GPT/ALT (U/l)	≤35	72
Hämoglobin (g/dl)	11.5-15.4	72
INR	0.8-1.2	72
Kreatinin (mg/dl)	0.5-1.0	72
LDH (U/l)	≤250	72
Quick (%)	70-130	72
Thrombozyten (G/l)	176-391	72

Tabelle 11: Erhobene Laborparameter mit Referenzbereichen

### 3.5 Therapieassoziierte Daten

Im Hinblick auf die Fragestellung wurden bei den Patienten sämtliche durchgeführte **Behandlungsmethoden** des HCCs in ihrer zeitlichen Abfolge sowie das Datum und die Dauer der folgenden Behandlungsmodalitäten erhoben: Transplantation, Resektion, TACE, SIRT, RFA, PEI, Sorafenib und andere (Sunitinib, Erlotinib, Chemotherapie, Strahlentherapie).

Darüber hinaus wurde die **applizierte Radioaktivität** in MBq notiert. Ein präinterventionell bestehendes **Leber-Lungen-Shuntvolumen** in Prozent wurde ebenso wie die nach Angiographie gegebenenfalls prophylaktisch **embolisierten Arterien** dokumentiert. Des Weiteren wurden die vor der 1. SIRT bestehende prozentuale **Tumorlast** (</≥50%) und das **Ziel** der jeweiligen SIRT-Intervention (gesamte Leber, rechter Leberlappen, linker Leberlappen und segmentale Leber) festgehalten. Eine

Unterbrechung bzw. ein **Abbruch** der Therapiemodalität SIRT wurde mit Datum, Dauer und Grund hierfür notiert.

### 3.6 Stagingsysteme

In der vorliegenden Arbeit fand die Analyse der folgenden etablierten Stagingsysteme statt: BCLC-, Child-Pugh-, CLIP-, GETCH-, JIS-, Okuda- und TNM-Klassifikation nach UICC 2010. Zudem wurde der 2013 am Klinikum der Universität München in einem homogenen TACE-Kollektiv entwickelte M-TACE-Score sowie der HAP- und STATE-Score in die Betrachtung mit aufgenommen.

### 3.7 Statistik

Die Programme SPSS (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL) und SAS (Version 9.4, SAS Inc., Cary, NC) dienten der statistischen Auswertung.

Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeitspanne von der 1. SIRT bis zum Todesdatum des Patienten. Patienten, die am 27.03.2013 noch lebten, wurden zu diesem Datum zensiert. Im Rahmen der **univariaten Analyse** der Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode mediane Überlebenszeiten berechnet und die prognostische Aussagefähigkeit mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz ( $p < 0.05$ ) überprüft [178]. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde von einer Analyse der Parameter Ammoniak und Ferritin abgesehen. Die Auswertung der laborchemischen Parameter erfolgte in Quartilen. Die univariate Analyse der 10 Stagingsysteme erfolgte entsprechend der einzelnen, im Score definierten Stadien. Um eine detaillierte Aussage hinsichtlich der prognostischen Bedeutung der Scores tätigen zu können, wurden die einzelnen Score-internen Stadien untereinander verglichen.

Zur **multivariaten Analyse** wurde das Cox-Regressionsmodell angewandt, mit dem Ziel unabhängige Prognosefaktoren für die Überlebenszeit zu identifizieren [179]. Alle univariat signifikanten Variablen wurden mittels Vorwärts- und Rückwärts-Selektion

getestet. Die berücksichtigten laborchemischen Parameter wurden zur Vermeidung eines willkürlichen Cut-Offs zur Basis 2 logarithmiert und als stetige Variable analysiert. Fehlende Werte wurden hierbei durch den Median ersetzt. Dies betraf lediglich den Parameter Albumin in drei Fällen. Bei Variablen mit mehr als zwei Kategorien wurden nicht signifikant unterschiedliche Kategorien zusammengefasst.

Die Entwicklung des **neuen Prognose-Scores Munich-SIRT-Score** (M-SIRT-Score) erfolgte auf der Basis der gefundenen multivariat signifikanten Parameter. Für die drei signifikanten laborchemischen Parameter wurde anhand der vorausgegangenen Kaplan-Meier-Analyse ein Cut-Off definiert und ein neues Cox-Modell berechnet. Die Gewichtung der Variablen wurde dann gemäß den errechneten Koeffizienten vorgenommen und durch eine entsprechende Punkteverteilung im Score repräsentiert. Durch eine einfache Summation der Punkte konnten somit Einzelpunktgruppen bestimmt werden. Anschließend wurden nicht signifikant unterschiedliche Einzelpunktgruppen zusammengefasst. So entstand zunächst der M-SIRT4-Score, der vier verschiedene Stadien des Mortalitätsrisikos unterscheidet. In einem weiteren Schritt wurde durch eine alternative Zusammenfassung der Einzelpunktgruppen der M-SIRT-Score mit lediglich drei prognostischen Untergruppen entwickelt. Beide neu entwickelten Scores wurden analog zu den etablierten Stagingssystemen mittels Kaplan-Meier-Analyse beurteilt.

Die **prognostische Güte** der zwei neu entwickelten Scores im Vergleich zu den bereits etablierten Stagingssystemen bei HCC wurde durch die statistischen Maße AIC und c-Index bewertet und gemäß den errechneten Ergebnissen in eine Rangfolge gebracht. Der **AIC** (Akaike Informationskriterium) ist ein statistisches Maß für die Anpassungsgüte eines Modells an einen vorliegenden empirischen Datensatz und verfolgt das Ziel ein unnötig komplexes Modell (durch große Anzahl an Parametern) bei der Auswahl zu vermeiden. Ein kleiner AIC-Wert spricht dabei für eine bessere prognostische Aussagekraft des Modells [180]. Der **c-Index** (concordance Index) bildet unter allen auswertbaren Patienten (Patienten mit Ereignis, nicht zensiert) Paare und bewertet diese hinsichtlich ihrer Konkordanz. Diese ist definiert durch eine kürzere Überlebenszeit bei einem Patienten mit schlechterer Prognose als diejenige bei einem Patienten mit besserer Prognose. Der c-Index gibt die prozentuale Anzahl der

konkordanten Paare an und liegt folglich bei einem Wert zwischen 0 und 1, wobei ein Wert nahe 1 mit einer besseren Diskriminationsfähigkeit des Modells einhergeht [181].

Das **Bootstrap-Resampling-Verfahren** erbrachte die Möglichkeit einer internen Validierung. Durch mehrfache Bildung von Zufallsstichproben mit gleicher Patientenzahl aus dem ursprünglichen Kollektiv entstanden 200 Bootstrap-Kollektive, die hinsichtlich ihrer Patientenzusammensetzung variierten. Für jedes der 200 Kollektive wurden die c-Indizes beider Scores berechnet. Die prognostische Aussagekraft des M-SIRT4- und M-SIRT-Scores an einem neuen Kollektiv konnte somit durch den Mittelwert der jeweils 200 c-Indizes abgeschätzt werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte SIRT-Kollektiv umfasst eine Fallzahl von 72 Patienten, die in dem Zeitraum vom 10.08.2004 bis zum 09.10.2012 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin oder dem Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München zur Durchführung einer SIRT vorstellig wurden. Dabei erhielten 30 Patienten eine SIRT als **First-Line-Therapie**, 41 Patienten waren bereits vortherapiert. Für einen Patienten konnte eine mögliche Vortherapie nicht eruiert werden (Tabelle 12). Mit 90.3% gehörte der Großteil der Patienten dem männlichen **Geschlecht** an, nur 7 der 72 Patienten (9.7%) waren weiblich. Das durchschnittliche **Alter** bei Erstdiagnose lag bei 66.1 Jahren mit einer Altersspanne von 39 Jahren (47.0-86.0 Jahren). Frauen waren im Median 0.2 Jahre jünger als Männer (Tabelle 13). Die **Lebenserwartung** ab dem Beginn der SIRT betrug im Median 13.0 Monate.

Parameter	n	%
<b>Überlebensstatus</b>	72	
lebend	21	29.2
verstorben	51	70.8
<b>Vorbehandlungen</b>	71	
First-Line	30	42.3
Nicht-First-Line	41	57.7

Tabelle 12: Überlebensstatus und Vorbehandlungen

Alter (n=72)	Median*	Spannwerte*	n	%
<b>Gesamtkollektiv</b>	66.1	47.0-86.0	72	100
<b>weiblich</b>	66.0	47.0-77.0	7	9.7
<b>männlich</b>	66.2	51.8-86.0	65	90.3

Tabelle 13: Alter (\*in Jahren)



#### 4.1.1 Ätiologie

Hinsichtlich der Ätiologie lassen sich zwei Hauptrisikofaktoren in dem Patientenkollektiv ausmachen (Tabelle 14). Die häufigste dokumentierte Ursache für die Entwicklung eines HCCs war mit 27.8% ein **chronischer Alkoholabusus**, die zweithäufigste Ursache Infektionen mit **Virushepatitiden** (gesamt 23.7%, HCV-Infektion 18.1%, HBV-Infektion 5.6%). Bei 4 Patienten wurde eine kombinierte Ätiologie aus HCV-Infektion und chronischen Alkoholabusus festgestellt. Eine **nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)** lag bei 16.7% vor. Daher wurden auch die Parameter **Body-Mass-Index (BMI)** und **Diabetes mellitus** erhoben (Tabelle 15). Die Mehrheit der Patienten hatte ein Übergewicht (43.7%, BMI 25-29), 16 Patienten litten unter Adipositas (BMI  $\geq 30$ ) und 21 Patienten waren normalgewichtig (BMI 20-24). Der errechnete mediane BMI innerhalb des SIRT-Kollektivs lag mit einem Wert von 26.4 (Spannweite 16.7-41.9) im Bereich des Übergewichtes. Ein Diabetes mellitus (Typ 1 oder Typ 2) wurde bei 25 der 72 Patienten diagnostiziert. Bei 14 Patienten konnte retrospektiv kein Risikofaktor festgestellt werden, sodass eine **kryptogene Ätiologie** dokumentiert wurde.

Parameter	n	%
Alkohol	20	27.8
HBV	4	5.6
HCV	13	18.1
HCV + Alkohol	4	5.6
Kryptogen	14	19.4
NASH	12	16.7
Andere		
Hämochromatose	4	5.6
PSC	1	1.4

Tabelle 14: Ätiologie

Parameter	n	%
<b>BMI</b>	71	
Untergewicht: <20	3	4.2
Normalgewicht: 20-24	21	29.6
Übergewicht: 25-29	31	43.7
Adipositas: ≥30	16	22.5
<b>Diabetes mellitus</b>	72	
nein	47	65.3
ja	25	34.7

Tabelle 15: BMI und Diabetes mellitus

#### 4.1.2 Klinische Parameter

Eine **Leberzirrhose** wurde mittels histologischer oder radiologischer Untersuchungsverfahren bei 68.1% der SIRT-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachgewiesen (Tabelle 16). Bei 43.1% der SIRT-Patienten lag ein **portaler Hypertonus** vor. Ein daraus häufig resultierender **Aszites** konnte nur bei 13 Patienten (18.1%) dokumentiert werden. Dabei wiesen zwei Drittel der Patienten mit Aszites (69.2%) eine leichtgradige Ausprägung auf, 30.8% litten an massivem Aszites. Der Großteil der HCC-Erkrankten (81.9%) dagegen zeigte keine klinischen oder bildgebenden Anzeichen für Aszites. 87.5% der Patienten präsentierten sich mit einem **ECOG-Performance-Status** von 0, 12.5% mit bereits bestehender Einschränkung ihrer körperlichen Belastbarkeit (ECOG ≥1). Eine **Pfortaderthrombose** konnte für 12 der 72 Patienten belegt werden, wobei ein Drittel der Patienten (33.3%) eine Teilthrombose aufwies. Eine **hepatische Enzephalopathie** wurde für nur 2.8% der Patienten beschrieben.

Parameter	n	%
<b>Aszites</b>	72	
nein	59	81.9
ja	13	18.1
leicht	9	12.5
schwer	4	5.6
<b>ECOG</b>	72	
ECOG 0	63	87.5
ECOG 1+2	9	12.5
ECOG 1	7	9.7
ECOG 2	2	2.8
<b>Hepatische Enzephalopathie</b>	72	
nein	70	97.2
ja	2	2.8
leicht	2	2.8
schwer	0	0
<b>Leberzirrhose</b>	72	
nein	23	31.9
ja	49	68.1
<b>Pfortaderthrombose</b>	72	
nein	60	83.3
ja	12	16.7
Teilthrombose	4	5.6
vollständig	8	11.1
<b>Portale Hypertension</b>	72	
nein	41	56.9
ja	31	43.1

Tabelle 16: Klinische Parameter

#### 4.1.3 Tumor-assoziierte Parameter

In dem beobachteten SIRT-Kollektiv erfolgte in 68.0% der Fälle eine **histologische Sicherung der Diagnose** eines HCCs. In den übrigen Fällen wurden nicht-invasive Diagnosekriterien herangezogen (Tabelle 17). In mehr als zwei Drittel der Fälle lag vor Beginn der SIRT bereits ein **multifokaler Leberbefall** ( $\geq 3$  Herde) vor, wobei 53 der 72 Patienten einen **bilobären Befall** verzeichneten. Lediglich 13.9% wiesen eine **hepatische Tumorlast** von mehr als 50% auf. Das Stadium eines singulären, kleinen Knoten ( $< 2\text{cm}$ )

war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei allen Patienten bereits überschritten. Die mediane Tumorgöße lag bei 6.5cm. 11.1% der HCCs erfüllten das **Up-to-Seven-Kriterium**. Bei genauerer Betrachtung der Tumorausbreitung konnte bei 13.9% der HCC-Patienten eine **makroskopische Gefäßinfiltration** und bei 23.6% der HCC-Patienten **Fernmetastasen** nachgewiesen werden. Zudem bestanden bei ca. einem Drittel des SIRT-Kollektivs suspekter **Lymphknoten** mit einer Größe von >1cm.

Parameter	n	%
<b>Anzahl der Tumorknoten</b>	72	
1	9	12.5
2	7	9.7
3	8	11.1
>3	48	66.7
<b>BCLC-Tumorausdehnung</b>	72	
singulär, <2cm	0	-
3 Kn* <3cm bzw. 1 Kn* ≤5cm	2	2.8
multilokulär	30	41.7
Pfortaderinfiltration, M1, N1	40	55.6
<b>Bilobärer Befall</b>	72	
nein	19	26.4
ja	53	73.6
<b>Fernmetastasen</b>	72	
nein	55	76.4
ja	17	23.6
<b>Histologische Sicherung</b>	72	
nein	23	32.0
ja	49	68.0
<b>Lymphknoten &gt;1cm</b>	72	
nein	49	68.1
ja	23	31.9
<b>Makroskopische Gefäßinfiltration</b>	72	
nein	62	86.1
ja	10	13.9

Tabelle 17a: Tumor-assoziierte Parameter (\*Knoten)

Parameter	n	%
<b>Tumorlast*</b>	72	
≤50%	62	86.1
>50%	10	13.9
<b>Up-to-Seven-Kriterium</b>	72	
erfüllt	8	11.1
nicht erfüllt	64	88.9

Tabelle 17b: Tumor-assoziierte Parameter (\*in % des Lebervolumens)

#### 4.1.4 Stagingsysteme

Mit Hilfe der erhobenen Parameter erfolgte die Klassifikation des SIRT-Kollektivs nach den gängigen und im Rahmen dieser Arbeit relevanten Stagingsystemen. Der **Child-Pugh-Score** fand definitionsgemäß nur bei den 49 Patienten mit Leberzirrhose Anwendung, wobei 55.6% der Patienten in ein Stadium A und 9.7% der Patienten in ein Stadium B fielen. Nur 2 Patienten wiesen ein fortgeschrittenes Leberzirrhose-Stadium (Child-Pugh-Stadium C) auf. In der **TNM-Klassifikation** war das Stadium IV mit 45.8% am stärksten vertreten, gefolgt vom Stadium III mit 34.7%. Bei einem Großteil der Patienten lag das HCC in einem **BCLC-Stadium B** (36.1%) oder BCLC-Stadium C (59.7%) vor. Nach dem **CLIP-Score** wurden die meisten Patienten in ein Stadium 1 (45.8%) oder Stadium 2 (27.8%) eingeteilt. 52.8% der Patienten befanden sich in einem **JIS-Stadium 3** und im **GETCH-Score** war das Stadium B mit 61.1% am stärksten repräsentiert. Im **Okuda-Score** hingegen überwog mit 72.2% das frühe Stadium (Stadium I). Allgemein betrachtet befand sich somit die Mehrheit der Patienten zu Beginn der SIRT in einem frühen (Child-Pugh-, Okuda-Score) bzw. intermediären Stadium (BCLC-, CLIP-, GETCH- JIS-Score) des jeweiligen Scores. Eine ähnliche Verteilung lässt sich auch in den TACE-spezifischen Scores (HAP-, M-TACE-, STATE-Score) erkennen. So waren in den **HAP-Stadien A** und C jeweils 17 Patienten (23.6%) eingeteilt, während sich im Stadium B 26 Patienten (36.1%) befanden. Nach dem **STATE-Score** zeigte sich die Mehrheit der Patienten in einem Stadium  $\geq 18$  Punkte (65.3%) und eine Einteilung nach dem **M-TACE-Score** ergab 27 Patienten mit einem Stadium I (27.5%) sowie 31 Patienten mit einem Stadium II (43.1%).

Einen Überblick der Patientenverteilung anhand der Stagingsysteme zeigt die Tabelle 18.

Score	n	%	Score	n	%
<b>BCLC (n=72)</b>			<b>Child-Pugh (n=72)</b>		
Stadium A	1	1.4	keine LZ*	23	31.9
Stadium B	26	36.1	Stadium A	40	55.6
Stadium C	43	59.7	Stadium B	7	9.7
Stadium D	2	2.8	Stadium C	2	2.8
<b>CLIP (n=72)</b>			<b>GETCH (n=72)</b>		
0 Punkte	5	6.9	Stadium A	27	37.5
1 Punkt	33	45.8	Stadium B	44	61.1
2 Punkte	20	27.8	Stadium C	1	1.4
3 Punkte	10	13.9			
≥4 Punkte	4	5.6			
<b>HAP (n=72)</b>			<b>JIS (n=72)</b>		
Stadium A	17	23.6	Stadium 0	0	-
Stadium B	26	36.1	Stadium 1	8	11.1
Stadium C	17	23.6	Stadium 2	20	27.8
Stadium D	12	16.7	Stadium 3	38	52.8
			Stadium 4	5	6.9
			Stadium 5	1	1.4
<b>M-TACE (n=72)</b>			<b>Okuda (n=72)</b>		
Stadium I	27	27.5	Stadium I	52	72.2
Stadium II	31	43.1	Stadium II	20	27.8
Stadium III	14	19.4	Stadium III	0	-
<b>STATE (n=72)</b>			<b>TNM (n=72)</b>		
Stadium <18	25	34.7	Stadium I	6	8.3
Stadium ≥18	47	65.3	Stadium II	8	11.1
			Stadium III	25	34.7
			Stadium IV	33	45.8

Tabelle 18: Patientenverteilung in den Stagingsystemen (\*Leberzirrhose)

#### 4.1.5 Laborchemische Parameter

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 16 relevante laborchemische Parameter erhoben (Tabelle 19). Neben der Erfassung des Minimal- und Maximalwertes sowie der 95%-Perzentile wurde zu jedem Parameter der Median berechnet und eine Einteilung in

Quartilen durchgeführt. Dabei lag der Medianwert der folgenden Parameter außerhalb des Referenzbereichs: Alpha-Feto-Protein (AFP), Ammoniak, Alkalische Phosphatase (AP), C-reaktives Protein (CRP), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Gamma-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Thrombozyten (Thr). Besonders auffallend war zudem die große Spannweite der AFP-Werte mit einem Minimum von 0.80ng/ml und einem Höchstwert von 130000.0ng/ml.

Parameter	n	Min.	Untere Quartile	Median	Obere Quartile	95 <sup>ste</sup> Perz.*	Max.
AFP (ng/ml)	72	0.8	7.6	41.2	493.0	26950.0	130000.0
Albumin (g/dl)	69	2.3	3.5	3.9	4.4	4.8	4.9
AP (U/l)	72	65.0	116.0	159.0	246.5	468.0	1475.0
Ammoniak (μmol/l)	11	39.0	42.0	60.0	86.0	101.0	101.0
Bilirubin (mg/dl)	72	0.4	0.7	0.9	1.3	2.0	2.7
CRP (mg/dl)	72	0.1	0.5	1.0	1.8	6.4	13.3
Ferritin (ng/ml)	25	44.0	76.0	248.0	535.0	2778.0	4267.0
GGT (U/l)	72	25.0	130.0	194.0	308.5	886.0	1467.0
GOT (U/l)	72	10.0	47.0	68.0	89.0	188.0	281.0
GPT (U/l)	72	11.0	33.5	47.5	72.0	112.0	200.0
Hämoglobin (g/dl)	72	8.9	11.6	13.0	14.3	16.2	18.1
INR	72	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.5
Kreatinin (mg/dl)	72	0.6	0.9	1.0	1.2	1.8	3.6
LDH (U/l)	72	138.0	213.5	244.0	278.5	392.0	498.0
Quick (%)	72	48.0	75.0	87.5	95.0	100.0	115.0
Thr** (T/μl)	72	58.0	119.0	156.0	224.0	339.0	500.0

Tabelle 19: Laborparameter (\*Perzentile, \*\*Thrombozyten)

#### 4.1.6 Therapieassoziierte Parameter

Das SIRT-Kollektiv wurde im Rahmen dieser Arbeit hinsichtlich der durchgeführten Therapien betrachtet und für jeden Patienten retrospektiv die Therapiereihenfolge dokumentiert. Als **Erstlinientherapie** des HCCs erhielten 30 der 72 Patienten eine SIRT,

18 Patienten eine TACE und 15 Patienten eine Resektion (Abbildung 2). Insgesamt erfolgte in 61.1% der Fälle nur eine einzige **SIRT-Intervention**, 26 Patienten erhielten zwei, 2 Patienten sogar drei SIRT-Behandlungen (Tabelle 20). Der zeitliche Abstand zwischen der 1. und 2. bzw. 2. und 3. SIRT lag im Median jeweils bei 1.0 Monaten, wobei die Zeitspanne zwischen der 1. und 2. SIRT 0.9 bis 26.2 Monate und zwischen der 2. und 3. SIRT 0.9 bis 1.1 Monate umfasste. Hinsichtlich der **Lokalisation** bei der 1. SIRT wurde in absteigender Häufigkeit der rechte Leberlappen (41.7%), beide Leberlappen (31.9%), der linke Leberlappen (22.2%) und in 4.2% der Fälle segmental therapiert. In der prätherapeutischen Angiographie zur Shunt-Diagnostik wurde bei 28 Patienten die Indikation zur **Coilembolisation** der A. gastroduodenalis gestellt. Wesentlich seltener erfolgte ein Verschluss der A. cystica. 43.7% der Patienten wiesen keine Anzeichen für Kollateralen auf, die extrahepatisches Gewebe versorgten, sodass auf eine Embolisation verzichtet werden konnte. Die **applizierte Aktivität** der Yttrium-90-Mikrosphären bei 1. SIRT wurde mit einem Median von 1144MBq berechnet. Das Minimum der applizierten Aktivität lag dabei bei 248MBq, das Maximum bei 2600MBq. In 23.6% der Fälle wurde ein **Therapieabbruch** erfasst. Die Gründe hierfür sind der Tabelle 21 zu entnehmen. Führend ist in diesem Zusammenhang der Tumorprogress im Sinne eines fehlenden adäquaten Ansprechens auf die SIRT zu erwähnen.

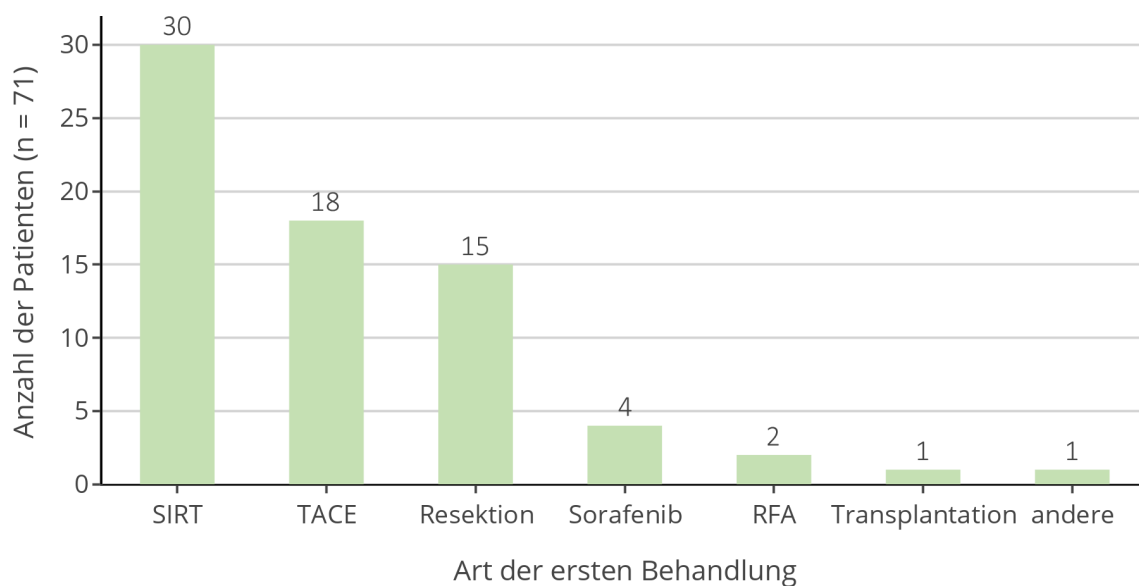


Abbildung 2: Art der ersten Behandlung



Parameter	n	%
<b>Anzahl der SIRT-Interventionen</b>	72	
1	44	61.1
2	26	36.1
3	2	2.8
<b>Applizierte Aktivität (in MBq)</b>	71	
1. Quartile: <749.0	17	23.9
2. Quartile: 749.0-1144.0	18	25.4
3. Quartile: 1140.0-1547.0	18	25.4
4. Quartile: >1547.0	18	25.4
<b>Interventionsziel bei 1. SIRT</b>	72	
beide Leberlappen	23	31.9
rechter Leberlappen	30	41.7
linker Leberlappen	16	22.2
segmental	3	4.2
<b>Interventionsziel bei 2. SIRT</b>	29	
beide Leberlappen	1	3.5
rechter Leberlappen	12	41.4
linker Leberlappen	13	44.8
segmental	3	10.3
<b>Interventionsziel bei 3. SIRT</b>	22	
linker Leberlappen	1	50
segmental	1	50
<b>Präinterventionell coilembolisierte Arterie</b>	71	
keine Coilembolisation	31	43.7
A. gastroduodenalis	28	39.4
A. cystica	2	2.8
A. gastrica dextra	1	1.4
A. gastroduodenalis und A. cystica	8	11.3
A. gastrica dextra, A. cystica und A. gastroduodenalis	1	1.4
<b>Therapieabbruch SIRT</b>	69	
nein	52	75.4
ja	17	24.6

Tabelle 20: SIRT-spezifische Parameter

Grund für Therapieabbruch (n=17)	n	%
Tumorprogress	12	70.6
arterioportale Fistel	1	5.9
dystropher Abfluss ins Duodenum	1	5.9
deutlicher Anstieg der Leberwerte	1	5.9
extrahepatische Metastasen	1	5.9
Tumorprogress und neu aufgetretene Pfortaderthrombose	1	5.9

Tabelle 21: Grund für Therapieabbruch

## 4.2 Univariate Analyse der Überlebenszeiten

Die Tabelle 22 gibt die im vorliegenden SIRT-Kollektiv identifizierten Prognosefaktoren wieder. Auf diese und auf ausgewählte, nicht signifikante Parameter wird im folgenden Kapitel gesondert eingegangen.

Signifikante Parameter	p-Wert
AFP	0.034
Albumin	0.007
AP	0.0002
Aszites*	0.004
Aszites ja/nein	0.040
GOT	0.037

Tabelle 22: Univariate Analyse: signifikante Parameter (\*eingeteilt in kein, leicht, schwer)

Die Parameter Alter, histologische Sicherung, Anzahl der Interventionen und Coilembolisation sowie die laborchemischen Parameter Ammoniak und Ferritin wurden keiner Kaplan-Meier-Analyse unterzogen. Die nachfolgende Auflistung gibt alle Parameter an, welche sich bei der univariaten Analyse als nicht signifikant herausstellten ( $p > 0.05$ ).

**Demographische Daten:** Geschlecht

**Klinische Daten:** Ätiologie, Ernährungszustand (BMI), Diabetes mellitus, ECOG-Performance-Status, Leberzirrhose, Hepatische Enzephalopathie, Portale Hypertension, Pfortaderthrombose

**Tumorassoziierte Daten:** Anzahl der Tumorknoten, BCLC-Tumorausdehnung, Tumorausdehnung (cm), Tumorbefall der Leber ( $\leq$ / $\geq$  50%), Up-to-Seven-Kriterium, Bilobärer Befall, Makroskopische Gefäßinfiltration, Lymphknoten  $>1\text{cm}$ , Fernmetastasen

**Laborchemische Daten:** Bilirubin, CRP, GGT, GPT/ALT, Hämoglobin, INR, Kreatinin, LDH, Quick, Thrombozyten

**Therapieassoziierte Daten:** Vorbehandlungen, Behandlungsziel der 1. SIRT, Behandlungsziel der 2. SIRT, Applizierte Aktivität, Therapieabbruch

#### 4.2.1 Überlebenszeitanalyse des SIRT-Kollektivs

Für das SIRT-Kollektiv lag die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der 1. SIRT bei 13.0 Monaten (95%-KI: 9.9-21.9 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 54.1%, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug lediglich 6.1% (Abbildung 3).

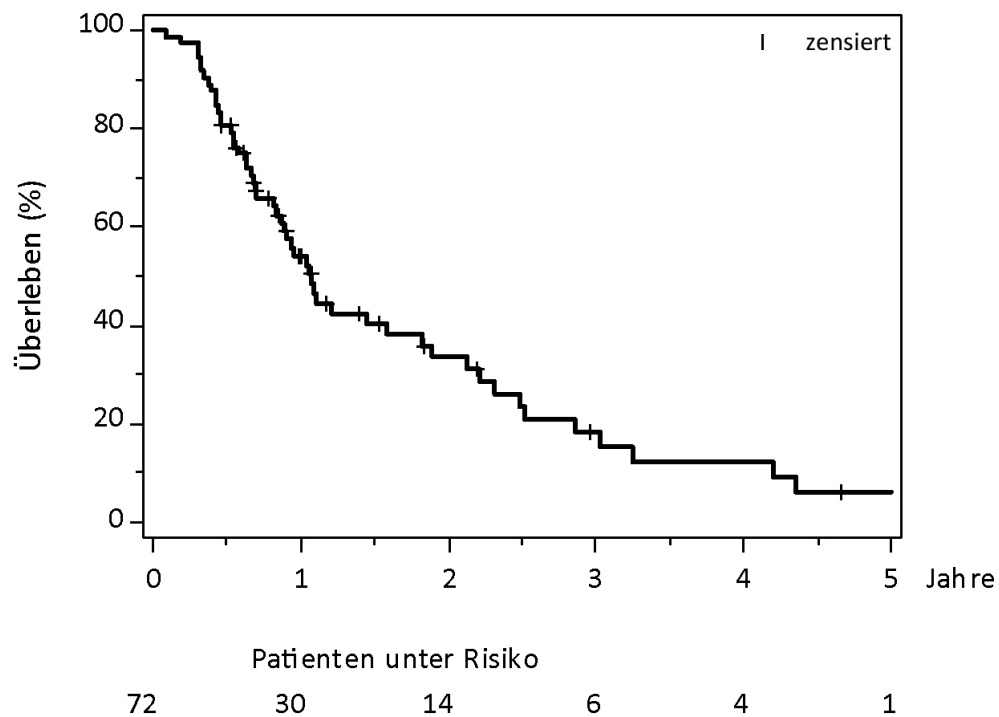


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des SIRT-Kollektivs (n=72)

#### 4.2.2 Ätiologie

In dem vorliegenden SIRT-Kollektiv konnte den vier häufigsten Ätiologien Alkohol, HCV, NASH und kryptogen keine prognostische Relevanz zugeschrieben werden ( $p=0.948$ , Tabelle 23). Patienten mit NASH oder kryptogener Ätiologie wiesen mit jeweils 13.1 Monaten die längste Überlebenszeit auf, Patienten mit einem Alkoholabusus verstarben im Median nach 12.5 Monaten. Die geringste Lebenserwartung besaßen diejenigen Patienten, welche an einer HCV-Infektion erkrankt waren (11.2 Monate). Diese geringen Unterschiede im Überleben waren allerdings nicht signifikant.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>4 häufigsten Ätiologien</b>	59				0.948
Alkohol	20	33.9	12.5	6.6-30.2	
HCV	13	22.0	11.2	5.1- -	
kryptogen	14	23.7	13.1	5.6-34.2	
NASH	12	20.3	13.1	5.5-27.8	

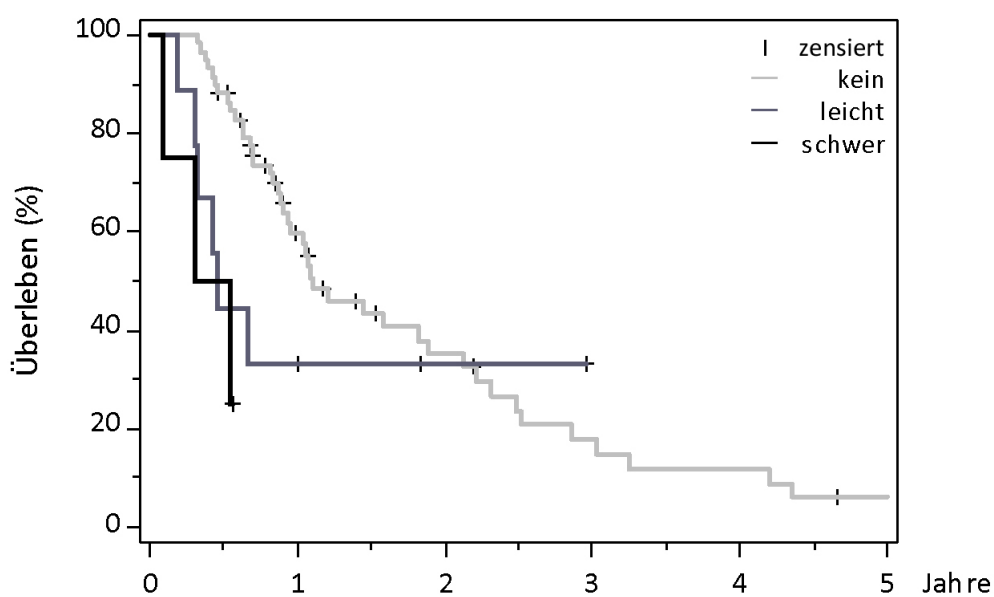
Tabelle 23: Univariate Analyse der 4 häufigsten Ätiologien (\*in Monaten)

#### 4.2.3 Aszites

Das Auftreten eines Aszites korrelierte signifikant mit dem medianen Überleben ( $p=0.040$ , Tabelle 24). Für die Mehrheit der Patienten (81.9%) konnte kein Nachweis eines Aszites erbracht werden. In dieser Patientengruppe lag das mediane Überleben bei 13.2 Monaten und die 3-Jahres-Überlebensrate bei 17.7% (Abbildung 4). Dagegen wiesen Patienten mit leichter bzw. schwerer Ausprägungsform ein reduziertes medianes Überleben auf (5.6 bzw. 5.2 Monate).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Aszites</b>	72				<b>0.040</b>
nein	59	81.9	13.2	10.9-22.7	
ja	13	18.1	5.6	3.7- -	
<b>Aszites</b>	72				<b>0.004</b>
kein	59	81.9	13.2	10.9-22.7	nein vs. leicht: 0.265 leicht vs. schwer: 0.538
leicht	9	12.5	5.6	2.3- -	
schwer	4	5.6	5.2	1.0- -	

Tabelle 24: Univariate Analyse: Aszites (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

kein	59	27	13	6	4	1
leicht	9	3	1	0	0	0
schwer	4	0	0	0	0	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse: Aszites

#### 4.2.4 Pfortaderthrombose

Das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose erwies sich mit einem p-Wert von 0.338 als nicht signifikant (Tabelle 25). Patienten mit nachgewiesener Pfortaderthrombose verstarben im Median 1.9 Monate früher als jene Patienten ohne Pfortaderthrombose (11.2 vs. 13.1 Monate). Eine Unterteilung in Teilthrombose oder vollständige Thrombose erbrachte keine höhere Signifikanz ( $p=0.751$ ).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Pfortaderthrombose</b>					0.338
nein	60	83.3	13.1	9.9-22.7	
ja	12	16.7	11.2	4.4- -	
<b>Pfortaderthrombose</b>					0.751
keine	60	83.3	13.1	9.9-22.7	
Teilhrombose	4	5.6	-	4.4- -	
vollständige	8	11.1	11.2	3.9- -	

Tabelle 25: Univariate Analyse: Pfortaderthrombose (\*in Monaten)

#### 4.2.5 Anzahl der Tumorknoten

Die Anzahl der Tumorknoten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebenserwartung ( $p=0.389$ , Tabelle 26). Durch das Zusammenfassen der Untergruppen ließ sich eine prognostische, allerdings nicht signifikante Tendenz erkennen. HCCs, die 1-3 Tumorknoten aufwiesen, gingen mit einer medianen Überlebenszeit von 21.9 Monaten einher, während Patienten mit  $>3$  HCC-Knoten deutlich früher verstarben (11.2 Monate).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Anzahl der Tumorknoten</b>	72				0.389
1	9	12.5	30.2	3.9-38.9	
2	7	9.7	11.4	3.9-50.5	
3	8	11.1	29.8	4.7- -	
$>3$	48	66.7	11.2	8.3-14.6	
<b>Anzahl der Tumorknoten</b>	72				0.207
1-3	24	33.3	21.9	9.9-36.4	
$>3$	48	66.7	11.2	8.3-14.6	

Tabelle 26: Univariate Analyse: Anzahl der Tumorknoten (\*in Monaten)

#### 4.2.6 Laborchemische Parameter

Ein stetiger Abfall der Überlebenszeit von der besten zur schlechtesten Quartile konnte bei AFP, Albumin, AP und CRP dokumentiert werden. Letztlich erwiesen sich die Parameter AFP, Albumin, AP sowie GOT in der univariaten Analyse als signifikant (Tabelle 27). Für alle anderen Laborparameter konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur medianen Überlebenszeit festgestellt werden.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>AFP (ng/ml)</b>	72				<b>0.034</b>
1. Quartile: <7.75	18	25.0	27.8	13.0-38.9	
2. Quartile: 7.75-41.15	18	25.0	19.2	5.6-50.5	
3. Quartile: 41.15-493.0	18	25.0	11.4	8.9-21.9	
4. Quartile: >493.0	18	25.0	8.4	4.4-13.1	
<b>Albumin (g/dl)</b>	72				<b>0.007</b>
1. Quartile: <3.50	18	25.0	6.9	4.4-9.9	
2. Quartile: 3.50-3.90	16	22.2	11.4	9.9-17.3	
3. Quartile: 3.90-4.40	20	27.8	12.5	6.5-52.3	
4. Quartile: >4.40	18	25.0	26.5	14.6-36.4	
<b>AP (U/l)</b>	72				<b>0.0002</b>
1. Quartile: <116	18	25.0	36.4	27.8-52.3	
2. Quartile: 116-159	18	25.0	12.4	7.6-17.3	
3. Quartile: 159-246.5	18	25.0	9.9	5.6- -	
4. Quartile: >246.5	18	25.0	8.0	4.4-11.4	
<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	72				0.499
1. Quartile: <0.70	17	23.6	13.2	8.3-29.8	
2. Quartile: 0.70-0.88	19	26.4	18.9	8.4-25.5	
3. Quartile: 0.88-1.25	18	25.0	11.2	5.2- -	
4. Quartile: >1.25	18	25.0	7.6	4.7-27.8	
<b>CRP (mg/dl)</b>	72				0.058
1. Quartile: <0.45	18	25.0	27.8	11.2-36.4	
2. Quartile: 0.45-1.0	17	23.6	12.5	6.5-25.5	
3. Quartile: 1.0-1.80	19	26.4	10.9	7.6-26.5	
4. Quartile: >1.80	18	25.0	8.3	4.1-17.3	
<b>GGT (U/l)</b>	72				0.067
1. Quartile: <130.0	18	25.0	17.3	7.7-34.2	
2. Quartile: 130.0-194.0	18	25.0	27.8	6.3-38.9	
3. Quartile: 194.0-308.50	18	25.0	12.7	8.3-21.9	
4. Quartile: >308.50	18	25.0	9.1	5.2-11.4	
<b>GOT (U/l)</b>	72				<b>0.037</b>
1. Quartile: <47.0	18	25.0	29.8	13.2-36.4	
2. Quartile: 47.0-68.0	19	26.4	11.2	7.6-27.8	
3. Quartile: 68.0-89.0	18	25.0	14.6	8.3-22.7	
4. Quartile: >89.0	17	23.6	8.0	3.9-13.1	

Tabelle 27a: Univariate Analyse: Überblick zu den Daten der klinische Chemie (\*in Monaten)



Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>GPT (U/l)</b>	72				0.274
1. Quartile: <33.5	18	25.0	29.8	6.9-36.4	
2. Quartile: 33.5-44.50	18	25.0	19.5	7.6-38.9	
3. Quartile: 44.50-72.0	19	26.4	10.5	5.5-17.3	
4. Quartile: >72.0	17	23.6	11.4	7.7-18.9	
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	72				0.919
1. Quartile: <11.60	17	23.6	10.5	4.7-22.7	
2. Quartile: 11.60-13.0	18	25.0	13.1	8.0-27.8	
3. Quartile: 13.0-14.30	21	29.2	12.7	8.3-30.2	
4. Quartile: >14.30	16	22.2	12.5	6.3-34.2	
<b>INR</b>	72				0.534
1. Quartile: <1.0	22	30.6	13.2	11.2-25.5	
2. Quartile: 1.0-1.1	24	33.3	17.3	9.9-34.2	
3. Quartile: 1.1-1.2	16	22.2	9.9	5.6-18.9	
4. Quartile: >1.2	10	13.9	7.6	1.0- -	
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	72				0.368
1. Quartile: <0.90	15	20.8	10.5	4.4-17.3	
2. Quartile: 0.90-1.00	26	36.1	13.0	8.4-27.8	
3. Quartile: 1.00-1.2	16	22.2	13.2	8.4-36.4	
4. Quartile: >1.2	15	20.8	14.6	3.9-30.2	
<b>LDH (U/l)</b>	72				0.275
1. Quartile: <213.5	18	25.0	27.8	8.4-36.4	
2. Quartile: 213.5-244.0	17	23.6	9.9	4.7-21.9	
3. Quartile: 244.0-278.5	19	26.4	10.9	8.0-34.2	
4. Quartile: >278.5	18	25.0	13.0	6.5-22.7	
<b>Quick (%)</b>	72				0.948
1. Quartile: <75.0	14	19.4	7.7	5.2- -	
2. Quartile: 75.0-87.50	22	30.6	12.5	8.3-36.4	
3. Quartile: 87.50-95.00	14	19.4	17.3	5.2-34.2	
4. Quartile: >95.00	22	30.6	13.2	8.0-22.7	
<b>Thrombozyten (T/μl)</b>	72				0.885
1. Quartile: <119.0	18	25.0	10.5	7.6-50.5	
2. Quartile: 119.0-156.0	18	25.0	22.2	9.9-30.2	
3. Quartile: 156.0-224.0	18	25.0	13.2	5.6-22.7	
4. Quartile: >224.0	18	25.0	12.7	5.5-29.8	

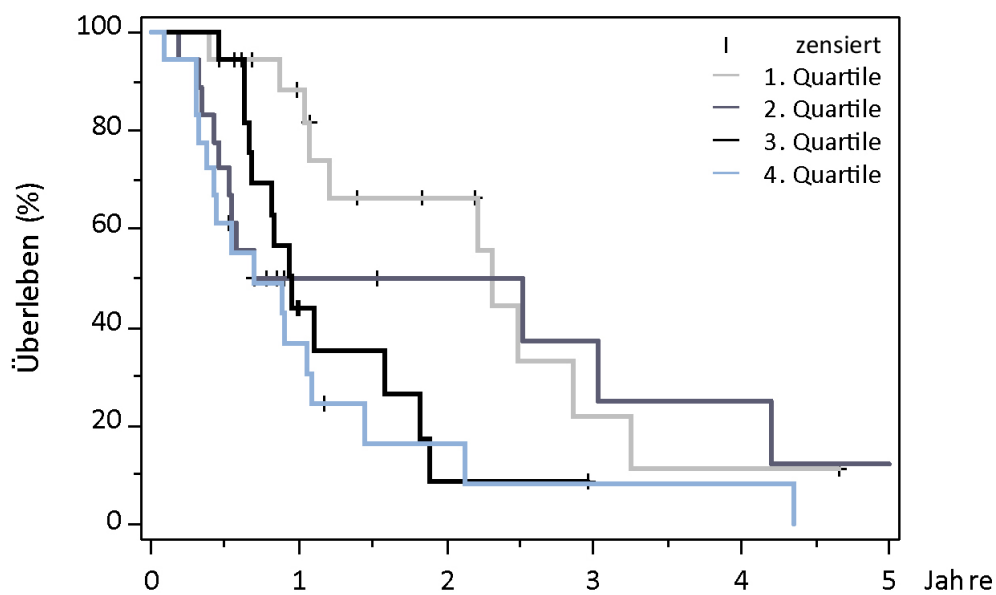
Tabelle 27b: Univariate Analyse: Überblick zu den Daten der klinische Chemie (\*in Monaten)

#### 4.2.6.1 Alpha-Feto-Protein

Das Alpha-Feto-Protein (AFP) erwies sich mit einem p-Wert von 0.034 als prognostisch signifikant (Tabelle 28). Die Berechnung der Überlebenszeit nach Quartilen erbrachte 27.8 Monate für die 1. Quartile (<7.75ng/ml), 19.2 Monate für die 2. Quartile (7.75-41.15ng/ml), 11.4 Monate für die 3. Quartile (41.15-493.0ng/ml) und 8.4 Monate für die 4. Quartile (>493.0ng/ml). Es zeigte sich folglich ein Trend zur schlechteren Prognose in der jeweils höheren AFP-Quartile (Abbildung 5). Ein signifikanter Unterschied der einzelnen Quartile in der Gegenüberstellung konnte allerdings nicht gezeigt werden.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>AFP</b>	72				<b>0.034</b>
1. Quartile	18	25.0	27.8	13.0-38.9	1. vs. 2. Quartile: 0.361 2. vs. 3. Quartile: 0.728 3. vs. 4. Quartile: 0.317
2. Quartile	18	25.0	19.2	5.6-50.5	
3. Quartile	18	25.0	11.4	8.9-21.9	
4. Quartile	18	25.0	8.4	4.4-13.1	

Tabelle 28: Univariate Analyse: Alpha-Feto-Protein (\*in Monaten)



	Patienten unter Risiko					
1. Quartile	18	13	7	2	1	0
2. Quartile	18	5	4	3	2	1
3. Quartile	18	6	1	0	0	0
4. Quartile	18	6	2	1	1	0

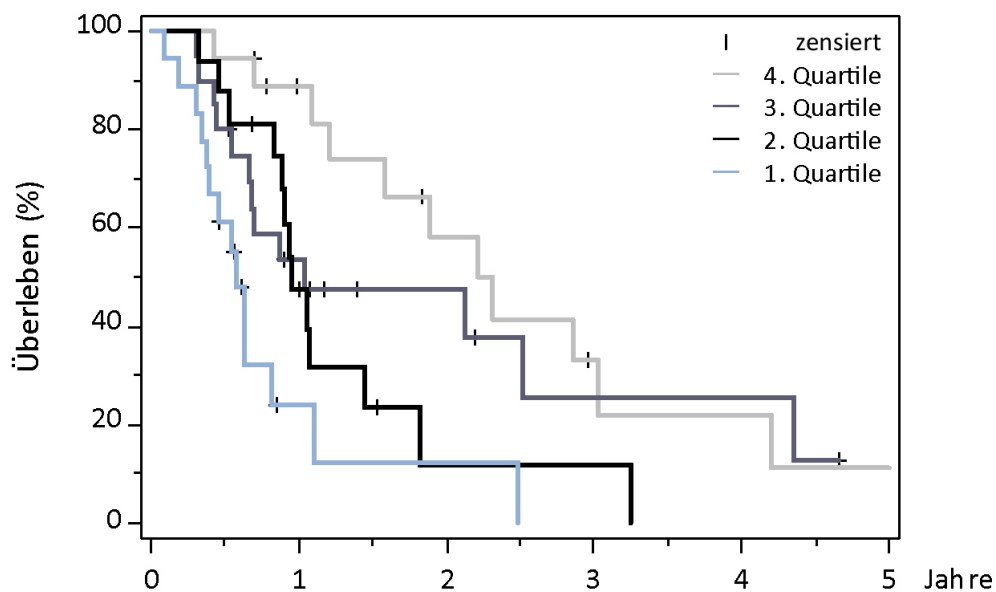
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse: Alpha-Feto-Protein

#### 4.2.6.2 Albumin

Albumin erbrachte ebenso eine prognostische Relevanz ( $p=0.007$ , Tabelle 29). Dabei ging ein höherer Albuminwert mit einer längeren Überlebenszeit einher. Patienten, deren Albuminwerte sich in der 1. Quartile ( $<3.50\text{g/dl}$ ) befanden, lebten signifikant kürzer als Patienten mit Albuminwerten in der 2. Quartile ( $3.50\text{--}3.90\text{g/dl}$ , 6.9 vs. 11.4 Monate,  $p=0.043$ ). Die Lebenserwartung für Patienten mit einem Albuminwert in der 3. ( $3.90\text{--}4.40\text{g/dl}$ ) bzw. 4. Quartile ( $>4.40\text{g/dl}$ ) lag dementsprechend bei 12.5 bzw. 26.5 Monaten (Abbildung 6).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Albumin</b>	72				<b>0.007</b>
1. Quartile	18	25.0	6.9	4.4-9.9	1. vs. 2. Quartile: <b>0.043</b> 2. vs. 3. Quartile: 0.400 3. vs. 4. Quartile: 0.261
2. Quartile	16	22.2	11.4	9.9-17.3	
3. Quartile	20	27.8	12.5	6.5-52.3	
4. Quartile	18	25.0	26.5	14.6-36.4	

Tabelle 29: Univariate Analyse: Albumin (\*in Monaten)



	Patienten unter Risiko					
4. Quartile	18	12	7	3	2	1
3. Quartile	20	9	5	2	2	0
2. Quartile	16	7	1	1	0	0
1. Quartile	18	2	1	0	0	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse: Albumin

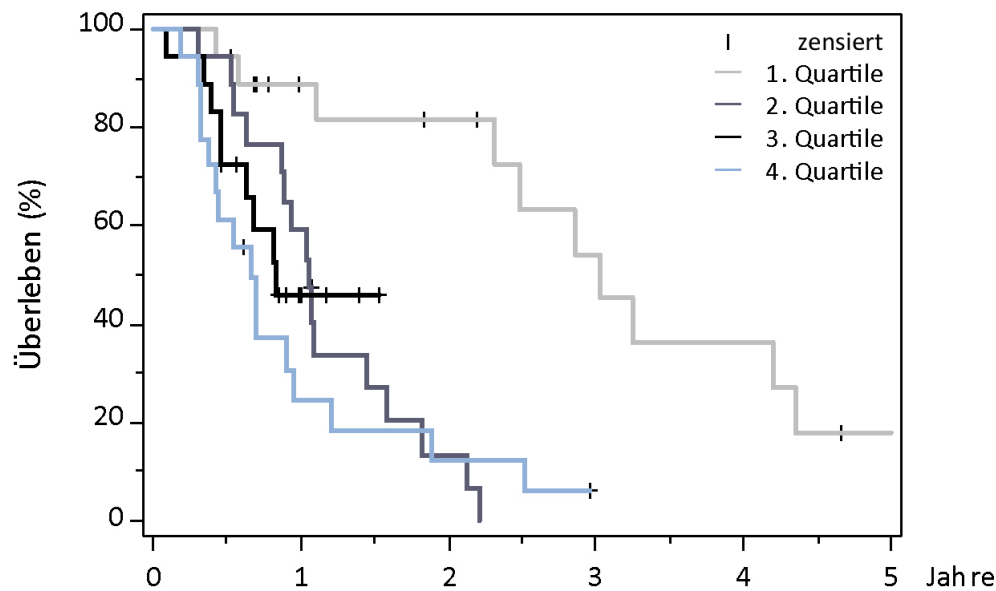
#### 4.2.6.3 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase (AP) verzeichnet mit einem p-Wert von 0.0002 einen äußerst signifikanten Einfluss auf die mediane Überlebenszeit (Tabelle 30). In der Gegenüberstellung der Quartile zeigte sich für die 1. Quartile (<116U/l) eine mediane Lebenserwartung von 36.4 Monaten und damit ein deutlicher Überlebensvorteil (1. vs. 2. Quartile p=0.00002). Höhere AP-Werte hatten eine schlechtere Prognose zur Folge,

entsprechend wurden für die 2. (116-159U/l), 3. (159-246.5U/l) und 4. Quartile (>246.5U/l) Überlebenszeiten von 12.4, 9.9 und 8.0 Monaten berechnet (Abbildung 7).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
AP	72				0.0002
1. Quartile	18	25.0	36.4	27.8-52.3	1. vs. 2. Quartile: 0.00002 2. vs. 3. Quartile: 0.691 3. vs. 4. Quartile: 0.193
2. Quartile	18	25.0	12.4	7.6-17.3	
3. Quartile	18	25.0	9.9	5.6- -	
4. Quartile	18	25.0	8.0	4.4-11.4	

Tabelle 30: Univariate Analyse: Alkalische Phosphatase (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko						
1. Quartile	18	12	10	6	4	1
2. Quartile	18	10	2	0	0	0
3. Quartile	18	4	0	0	0	0
4. Quartile	18	4	2	0	0	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: Alkalische Phosphatase

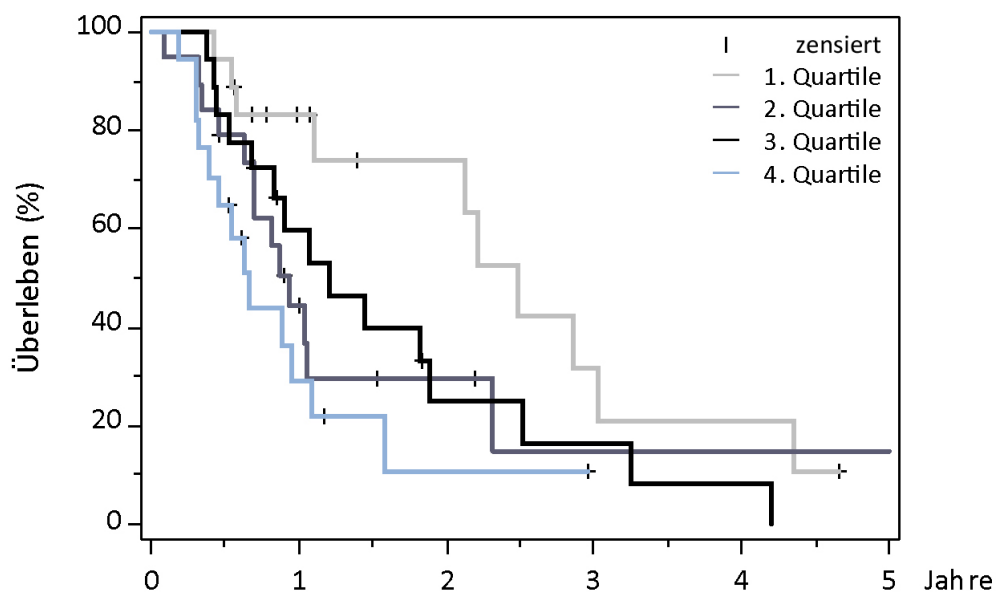
4.2.6.4 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

Als weiterer Laborparameter mit signifikant prognostischer Bedeutung erwies sich die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (p=0.037, Tabelle 31). Das mediane Überleben für die 1. Quartile (<47.0U/l) lag bei 29.8 Monaten, für die 2. Quartile (47.0-

68.0U/l) hingegen nur noch bei 11.2 Monaten. Patienten, deren GOT-Wert in die 3. Quartile (68.0-89.0U/l) fiel, wiesen eine Lebenserwartung von 14.6 Monaten auf. Für die 4. Quartile (>89.0U/l) sank die Überlebenswahrscheinlichkeit weiter auf 8.0 Monaten im Median (Abbildung 8).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>GOT</b>	72				<b>0.037</b>
1. Quartile	18	25.0	29.8	13.2-36.4	1. vs. 2. Quartile: 0.080 2. vs. 3. Quartile: 0.785 3. vs. 4. Quartile: 0.103
2. Quartile	19	26.4	11.2	7.6-27.8	
3. Quartile	18	25.0	14.6	8.3-22.7	
4. Quartile	17	23.6	8.0	3.9-13.1	

Tabelle 31: Univariate Analyse: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

1. Quartile	18	10	7	3	2	0
2. Quartile	19	7	3	1	1	1
3. Quartile	18	9	3	2	1	0
4. Quartile	17	4	1	0	0	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

#### 4.2.7 Selektive interne Radiotherapie

Bei der Analyse des Kollektivs konnten keine signifikanten Auswirkungen der therapiespezifisch erhobenen Parameter auf die mediane Überlebenszeit dokumentiert werden (Tabelle 32). Patienten, die eine First-Line-SIRT erhielten, lebten im Median 2.3 Monate länger als vorbehandelte Patienten (13.2 vs. 10.9 Monate). Darüber hinaus ließ sich trotz fehlender Signifikanz eine Abnahme der Überlebenszeit mit steigender Anzahl an SIRT-Interventionen vermuten. Hinsichtlich der applizierten Aktivität wiesen jene Patienten mit einer mittleren Radioaktivität von 749MBq bis <1547MBq (2. und 3. Quartile) die beste Prognose auf (14.6 und 13.2 Monate).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Vorbehandlungen</b>	71				0.285
First-Line	30	42.3	13.2	9.9-30.2	
Nicht-First-Line	41	57.7	10.9	8.3-18.9	
<b>Anzahl der Interventionen</b>	72				0.711
1 SIRT	44	61.1	13.0	2.1-23.8	
2 SIRT	26	36.1	11.2	7.8- 14.7	
3 SIRT	2	2.8	7.6	-	
<b>Interventionsziel bei 1. SIRT</b>	72				0.245
Beide Leberlappen	23	31.9	12.5	6.9-25.5	
Rechter Leberlappen	30	41.7	18.9	9.9-27.8	
Linker Leberlappen	16	22.2	10.5	5.1-34.2	
Segmental	3	4.2	13.1	7.6- -	
<b>Interventionsziel bei 2. SIRT</b>	29				0.490
Beide Leberlappen	1	3.9	17.3	-	
Rechter Leberlappen	12	41.4	9.9	5.2-53.3	
Linker Leberlappen	13	44.8	11.2	7.7- -	
Segmental	3	10.3	10.5	3.7-13.1	
<b>Interventionsziel bei 3. SIRT</b>	22				
Linker Leberlappen	1	50	-	-	-
Segmental	1	50	-	-	-

Tabelle 32a: Univariate Analyse: SIRT-spezifische Parameter (\*in Monaten)

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Therapieabbruch SIRT</b>	69				0.484
nein	52	75.4	12.5	8.3-22.7	
ja	17	24.6	14.6	8.3-29.8	
<b>Applizierte Aktivität (in MBq)</b>	71				0.983
1. Quartile: <749.0	17	23.9	10.5	5.2-13.1	
2. Quartile: 749.0-1144.0	18	25.4	14.6	6.5-34.2	
3. Quartile: 1140.0-1547.0	18	25.4	13.2	8.0-29.8	
4. Quartile: >1547.0	18	25.5	11.2	6.3-26.5	

Tabelle 32b: Univariate Analyse: SIRT-spezifische Parameter (\*in Monaten)

#### 4.2.8 Stagingsysteme

Die Analyse der Stagingsysteme erbrachte gemäß den Erwartungen für alle untersuchten Scores und Klassifikationen in den jeweils früheren Stadien eine höhere Lebenserwartung als in den entsprechend fortgeschrittenen Stadien. Dabei konnte den Stagingsystemen mit Ausnahme des Okuda-Scores sowie der TNM- und BCLC-Klassifikation eine prognostische Relevanz nachgewiesen werden (Tabelle 33).

Score		n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>BCLC</b>	A	1	1.4	4.7	-	0.254
	B	26	36.1	22.7	10.5-27.8	
	C	43	59.7	13.0	9.9-18.9	
	D	2	2.8	2.4	1.0-3.7	
<b>Child-Pugh</b>	keine LZ**	23	31.9	14.6	8.4-29.8	0.044
	A	40	55.6	12.7	9.9-25.5	
	B	7	9.7	7.6	6.6-7.7	
	C	2	2.8	2.4	1.0-3.7	
<b>CLIP</b>	0	5	6.9	30.2	3.9-38.9	0.001
	1	33	45.8	14.6	10.5-27.8	
	2	20	27.8	12.7	7.6-25.5	
	3	10	13.9	11.4	4.4- -	
	≥4	4	5.6	3.8	1.0-6.6	

Tabelle 33a: Univariate Analyse: Überblick zu den Stagingsysteme (\*in Monaten, \*\* Leberzirrhose)



Score		n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
GETCH	A	27	37.5	29.8	12.5-36.4	0.005
	B	44	61.1	10.9	8.0-13.2	
	C	1	1.4	-	-	
HAP	A	17	23.6	26.5	14.6-36.4	<0.0001
	B	26	36.1	12.7	9.9-29.8	
	C	17	23.6	9.9	4.7-27.8	
	D	12	16.7	6.0	3.7-7.6	
JIS	0	0	0	-	-	0.034
	1	8	11.1	30.2	5.5- -	
	2	20	27.8	17.3	8.3-26.5	
	3	38	52.8	11.4	8.4-17.3	
	4	5	6.9	6.9	1.0-6.9	
	5	1	1.4	3.7	-	
M-TACE	I	27	27.5	27.8	12.5-37.2	0.0002
	II	31	43.1	12.7	8.4-17.3	
	III	14	19.4	5.9	3.7-7.6	
Okuda	I	52	72.2	13.1	10.5-21.9	0.618
	II	20	27.8	11.4	3.9- -	
	III	-	-	-	-	
STATE	<18	25	34.7	10.5	5.6-13.0	0.026
	≥18	47	65.3	14.6	9.9-26.5	
TNM	I	6	8.3	30.2	5.5-30.2	0.393
	II	8	11.1	19.0	1.0- -	
	III	25	34.7	12.7	8.3-26.5	
	IV	33	45.8	10.9	8.0-17.3	

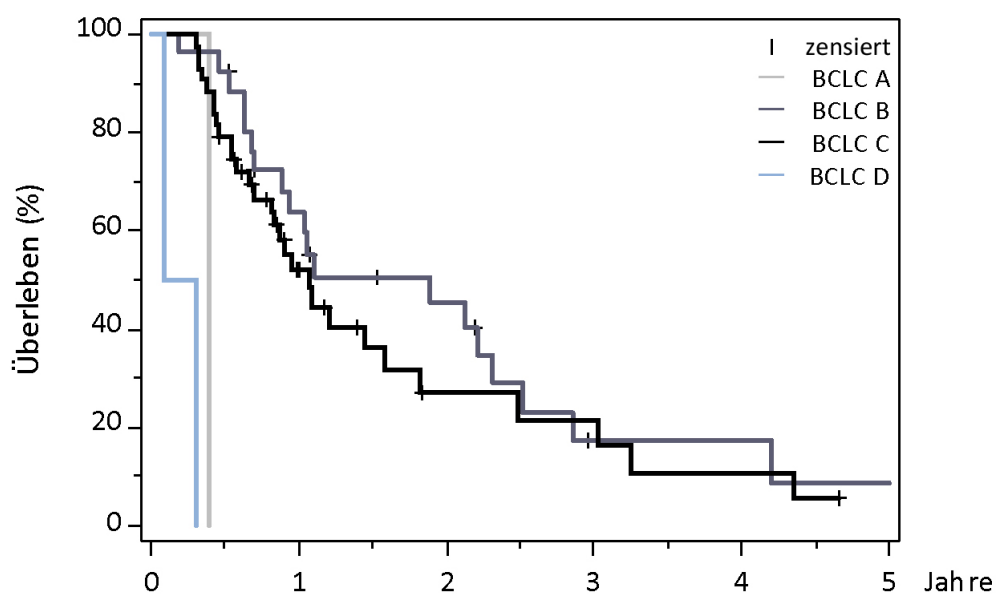
Tabelle 33b: Univariate Analyse: Überblick zu den Stagingsysteme (\*in Monaten)

#### 4.2.8.1 BCLC-Score

Die Gesamtanalyse des BCLC-Scores erbrachte keine Signifikanz hinsichtlich der Überlebenszeit ( $p=0.254$ , Tabelle 34). Das mediane Überleben für BCLC-B, -C und -D betrug 22.7, 13.0 und 2.4 Monate (Abbildung 9). Ein hochsignifikanter Unterschied ergab sich bei der Gegenüberstellung der BCLC-Stadien C und D (13.0 vs. 2.4 Monate,  $p<0.0001$ ).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>BCLC</b>	72				0.254
A	1	1.4	4.7	-	
B	26	36.1	22.7	10.5-27.8	A vs. B: <b>0.001</b>
C	43	59.7	13.0	9.9-18.9	B vs. C: 0.409
D	2	2.8	2.4	1.0-3.7	C vs. D: <b>&lt;0.0001</b>

Tabelle 34: Univariate Analyse: BCLC-Score (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko						
BCLC A	1	0	0	0	0	0
BCLC B	26	15	9	2	2	1
BCLC C	43	15	5	4	2	0
BCLC D	2	0	0	0	0	0

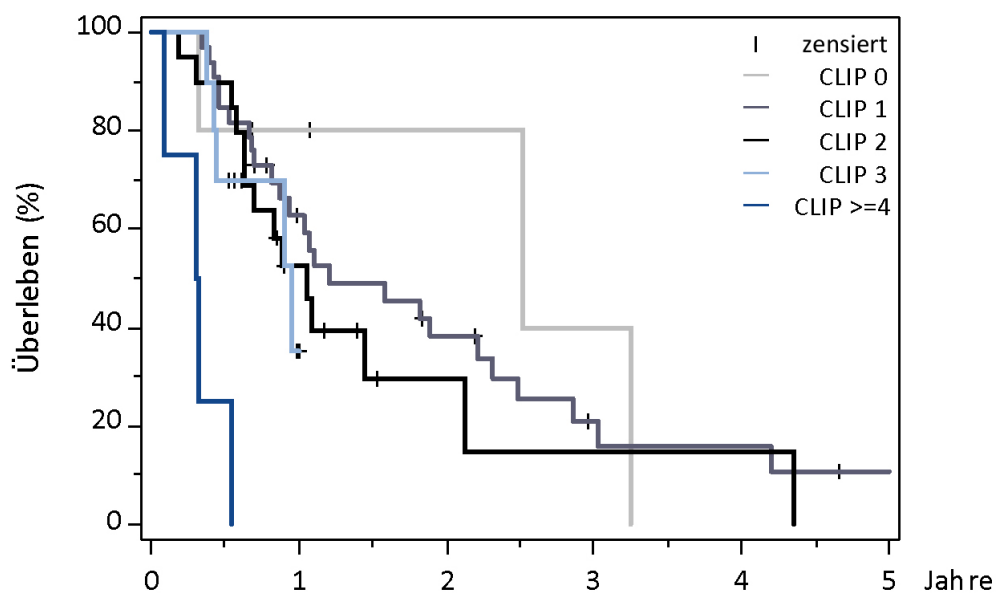
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: BCLC-Score

#### 4.2.8.2 CLIP-Score

Der CLIP-Score erwies sich in diesem Patientenkollektiv als signifikant ( $p=0.001$ , Tabelle 35) und zeigte mit zunehmendem Stadium einen steten Abfall der Überlebenszeit (Abbildung 10). Patienten im CLIP-Stadium 0 hatten eine mediane Lebenserwartung von 30.2 Monaten, Patienten im CLIP-Stadium 1 bzw. 2 hingegen nur von 14.6 Monaten bzw. 12.7 Monaten. In der Gegenüberstellung der Untergruppen unterschieden sich einzig die CLIP-Stadien 3 vs.  $\geq 4$  signifikant bezüglich des Überlebens (11.4 vs. 3.8 Monate,  $p=0.003$ ).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>CLIP</b>	72				<b>0.001</b>
0	5	6.9	30.2	3.9-38.9	
1	33	45.8	14.6	10.5-27.8	0 vs. 1: 0.616
2	20	27.8	12.7	7.6-25.5	1 vs. 2: 0.320
3	10	13.9	11.4	4.4- -	2 vs. 3: 0.545
$\geq 4$	4	5.6	3.8	1.0-6.6	3 vs. $\geq 4$ : <b>0.003</b>

Tabelle 35: Univariate Analyse: CLIP-Score (\*in Monaten)



	Patienten unter Risiko					
CLIP 0	5	3	2	1	0	0
CLIP 1	33	18	10	4	3	1
CLIP 2	20	8	2	1	1	0
CLIP 3	10	1	0	0	0	0
CLIP >=4	4	0	0	0	0	0

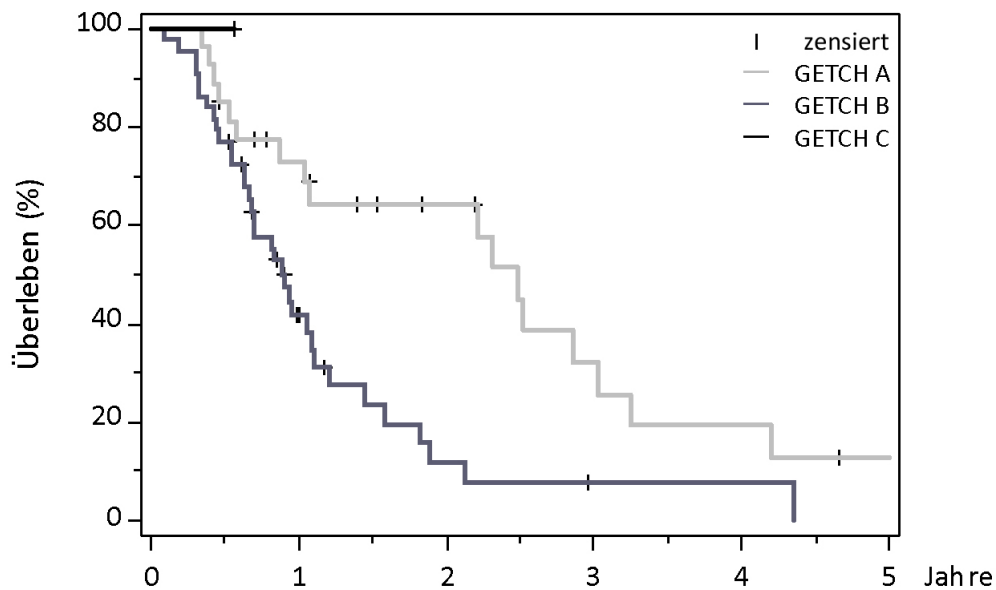
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse: CLIP-Score

#### 4.2.8.3 GETCH-Score

Der GETCH-Score wies eine signifikante Assoziation mit der Überlebenszeit nach Beginn der SIRT auf ( $p=0.005$ , Tabelle 36). 27 der 72 Patienten konnten dem Stadium A mit einem geringen Mortalitätsrisiko zugeteilt werden. Die Mehrheit der Patienten fiel in das Stadium B, nur ein Patient besaß ein hohes Mortalitätsrisiko (Stadium C). Die Analyse des GETCH-Scores ergab für die Stadien A vs. B einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Lebenserwartung mit einem medianen Überleben von 29.8 vs. 10.9 Monaten ( $p=0.003$ ). Die 1- bzw. 3-Jahres-Überlebensrate lag im Stadium A bei 73.1% bzw. 32.1%, im Stadium B bei 41.8% bzw. 7.8% (Abbildung 11).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
GETCH	72				0.005
A	27	37.5	29.8	12.5-36.4	A vs. B: <b>0.003</b> B vs. C: 0.574
B	44	61.1	10.9	8.0-13.2	
C	1	1.4	-	-	

Tabelle 36: Univariate Analyse: GETCH-Score (\*in Monaten)



	Patienten unter Risiko					
GETCH A	27	17	11	5	3	1
GETCH B	44	13	3	1	1	0
GETCH C	1	0	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: GETCH-Score

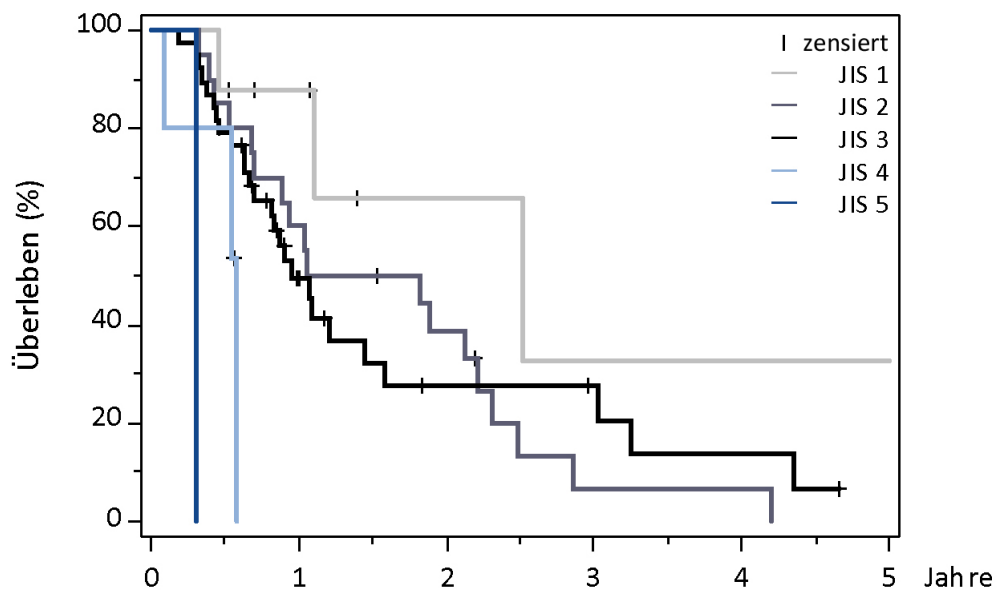
#### 4.2.8.4 JIS-Score

Die univariate Gesamtanalyse des JIS-Scores ergab einen Signifikanzwert von  $p=0.034$  (Tabelle 37). Beim Vergleich der Untergruppen konnte allerdings kein signifikanter prognostischer Unterschied berechnet werden. Das im JIS-Score definierte frühe Stadium des HCCs war im vorliegenden Patientenkollektiv bereits überschritten. 52.8% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der 1. SIRT-Intervention bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (3 Punkte im JIS-Score) mit einem medianen Überleben von 11.4 Monaten. Eine bessere Lebenserwartung wiesen Patienten im mittleren Stadium

des JIS-Scores (1 bzw. 2 Punkte, 30.2 bzw. 17.3 Monate) auf. Dagegen war die Prognose im JIS-Stadium 4 und 5 mit 6.9 und 3.7 Monaten deutlich schlechter (Abbildung 12).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
JIS	72				<b>0.034</b>
0	0	-	-	-	
1	8	11.1	30.2	5.5--	1 vs. 2: 0.100
2	20	27.8	17.3	8.3-26.5	2 vs. 3: 0.894
3	38	52.8	11.4	8.4-17.3	3 vs. 4: 0.074
4	5	6.9	6.9	1.0-6.9	4 vs. 5: 0.247
5	1	1.4	3.7	-	

Tabelle 37: Univariate Analyse: JIS-Score (\*in Monaten)



	Patienten unter Risiko					
JIS 1	8	5	2	1	1	1
JIS 2	20	12	7	1	1	0
JIS 3	38	13	5	4	2	0
JIS 4	5	0	0	0	0	0
JIS 5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse: JIS-Score

4.2.8.5 Okuda-Score

Im vorliegendem SIRT-Kollektiv ließen sich 72.2% der Patienten in ein Stadium I und 27.8% der Patienten in ein Stadium II einteilen (Tabelle 38). Die Kriterien des Stadiums III wurden von keinem Patienten erfüllt. Mit einem p-Wert von 0.618 erwies sich der Okuda-Score zudem als nicht signifikant. Patienten im Stadium I lebten im Median 13.1 Monate, Patienten im Stadium II 11.4 Monate (Abbildung 13.)

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
Okuda	72				0.618
I	52	72.2	13.1	10.5-21.9	
II	20	27.8	11.4	3.9- -	
III	0	-	-	-	

Tabelle 38: Univariate Analyse: Okuda-Score (\*in Monaten)

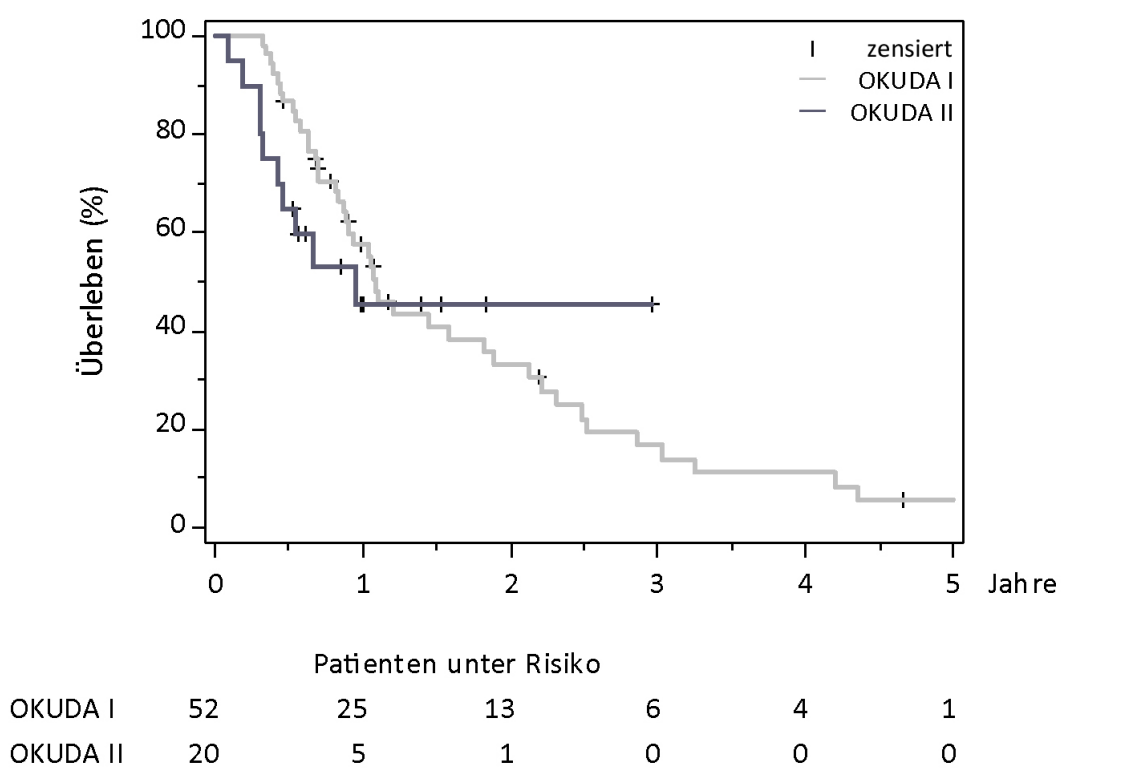


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse: Okuda-Score

#### 4.2.8.6 Child-Pugh-Score

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Child-Pugh-Score und der Überlebenszeit festgestellt werden ( $p=0.044$ , Tabelle 39). Mit steigendem Child-Pugh-Stadium und damit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion sank die mediane Überlebenszeit (Abbildung 14). Patienten im Stadium B lebten signifikant länger als Patienten im Stadium C (7.6 vs. 2.4 Monate,  $p=0.002$ ). Dahingegen wiesen Patienten im Stadium A kein signifikant schlechteres Überleben auf als Patienten ohne Leberzirrhose ( $p=0.867$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im Child-Pugh-Stadium A bei 55.9%. Im Stadium B und C verstarben alle Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Start der SIRT.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>Child-Pugh</b>	72				<b>0.044</b>
keine LZ**	23	31.9	14.6	8.4-29.8	
A	40	55.6	12.7	9.9-25.5	keine LZ** vs. A:
B	7	9.7	7.6	6.6-7.7	0.867
C	2	2.8	2.4	1.0-3.7	A vs. B: 0.127
					B vs. C: <b>0.002</b>

Tabelle 39: Univariate Analyse: Child-Pugh-Score (\*in Monaten, \*\*Leberzirrhose)



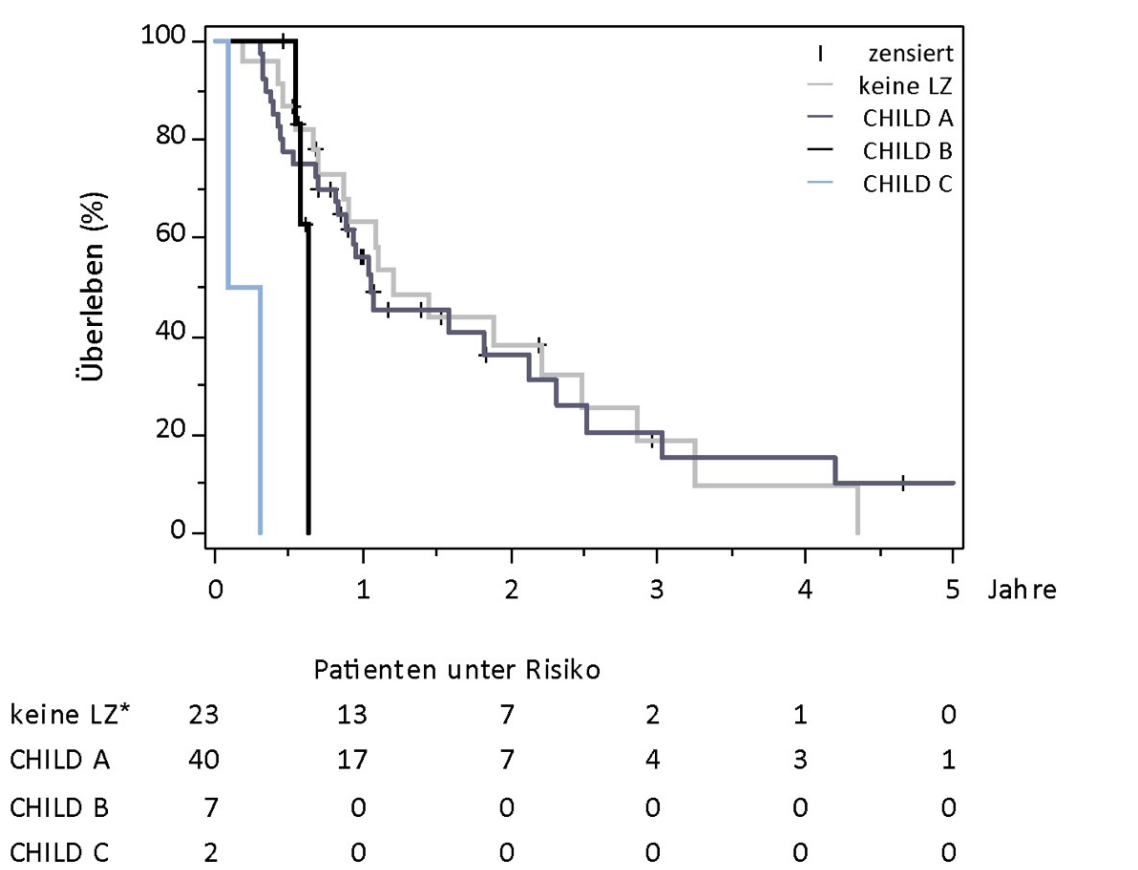


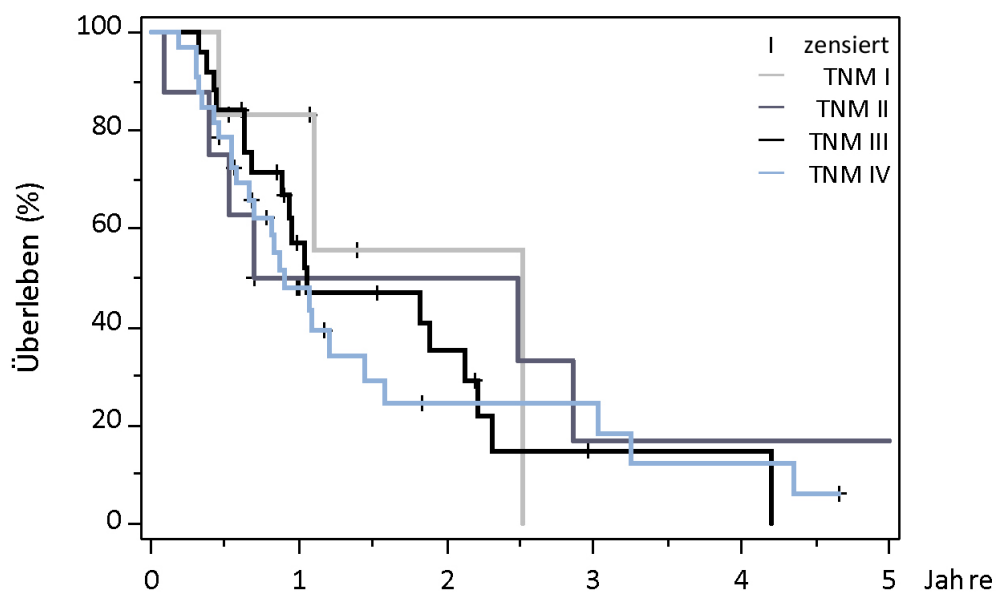
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse: Child-Pugh-Score (\*Leberzirrhose)

#### 4.2.8.7 TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation besaß im vorliegenden SIRT-Kollektiv keine signifikante prognostische Güte ( $p=0.393$ , Tabelle 40). Bei der Gegenüberstellung der einzelnen TNM-Stadien konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Lebenserwartung festgestellt werden (Abbildung 15).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>TNM</b>	72				0.393
I	6	8.3	30.2	5.5-30.2	I vs. II: 0.817 II vs. III: 0.701 III vs. IV: 0.649
II	8	11.1	19.0	1.0- -	
III	25	34.7	12.7	8.3-26.5	
IV	33	45.8	10.9	8.0-17.3	

Tabelle 40: Univariate Analyse: TNM-Klassifikation (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

TNM I	6	4	1	0	0	0
TNM II	8	3	3	1	1	1
TNM III	25	11	6	1	1	0
TNM IV	33	12	4	4	2	0

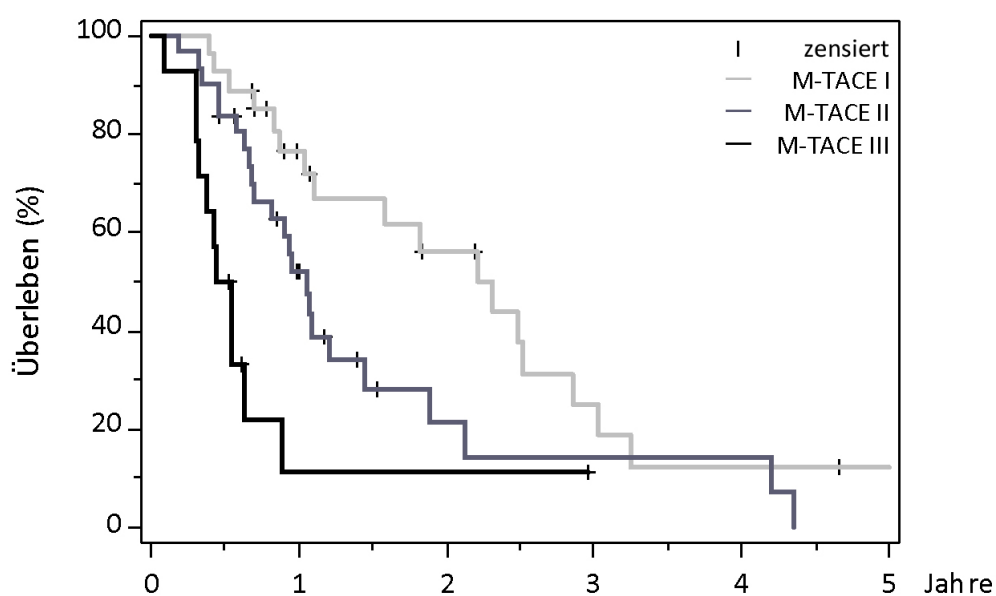
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse: TNM-Klassifikation

#### 4.2.8.8 M-TACE-Score

Der in einem reinen First-Line-TACE-Kollektiv entwickelte M-TACE-Score erwies sich in dem vorliegendem SIRT-Kollektiv sowohl bei der Gesamtbetrachtung als auch beim Vergleich der einzelnen Stadien als deutlich signifikant ( $p=0.0002$ , I vs. II:  $p=0.031$ , II vs. III:  $p=0.007$ , Tabelle 41). Patienten im Stadium I lebten deutlich länger als Patienten im Stadium II (27.8 vs. 12.7 Monate,  $p=0.031$ ). Für diese konnte wiederum ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu Patienten im Stadium III berechnet werden (12.7 vs. 5.9 Monate,  $p=0.007$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate ergab für M-TACE I 76.5%, für M-TACE II 51.8% und für M-TACE III 11.1% (Abbildung 16).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>M-TACE</b>	72				<b>0.0002</b>
I	27	27.5	27.8	12.5-37.2	I vs. II: <b>0.031</b>
II	31	43.1	12.7	8.4-17.3	
III	14	19.4	5.9	3.7-7.6	II vs. III: <b>0.007</b>

Tabelle 41: Univariate Analyse: M-TACE-Score (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

M-TACE I	27	16	10	4	2	1
M-TACE II	31	13	3	2	2	0
M-TACE III	14	1	1	0	0	0

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse: M-TACE-Score

#### 4.2.8.9 HAP-Score

Der HAP-Score zeigte insgesamt eine hochsignifikante prognostische Bedeutung ( $p < 0.0001$ , Tabelle 42). Während sich in der Gegenüberstellung für Patienten im Stadium A, B und C trotz klarem Trend zur schlechteren Prognose im jeweils fortgeschrittenem Stadium kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Überlebenszeit errechnen ließ, stellte sich für Patienten im Stadium C im Vergleich zu Patienten im Stadium D eine signifikant längere Lebenserwartung heraus (9.9 vs. 6.0 Monate,  $p = 0.015$ ). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei HAP-Score A, B, C und D bei 88.2%, 59.3%, 41.6% und 10.0% (Abbildung 17).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
HAP	72				<b>&lt;0.0001</b>
A	17	23.6	26.5	14.6-36.4	
B	26	36.1	12.7	9.9-29.8	A vs. B: 0.103
C	17	23.6	9.9	4.7-27.8	B vs. C: 0.285
D	12	16.7	6.0	3.7-7.6	C vs. D: <b>0.015</b>

Tabelle 42: Univariate Analyse: HAP-Score (\*in Monaten)

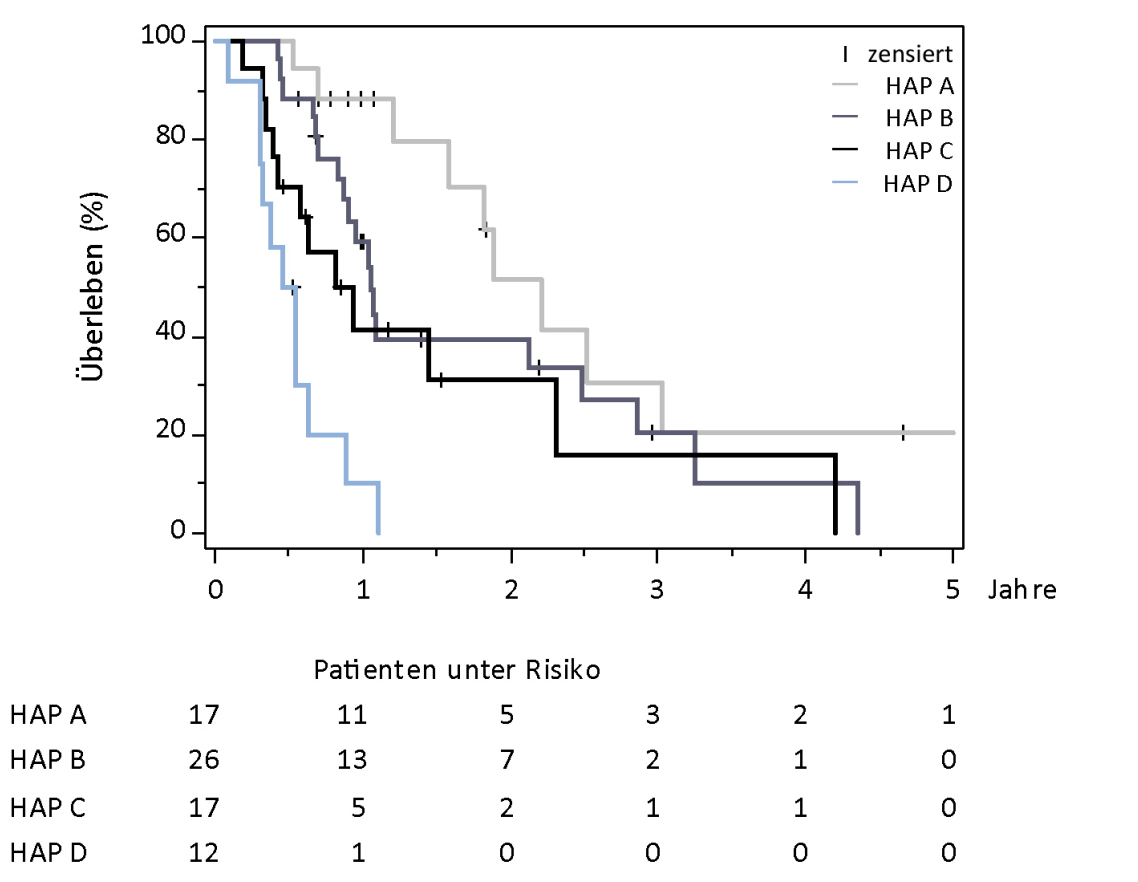


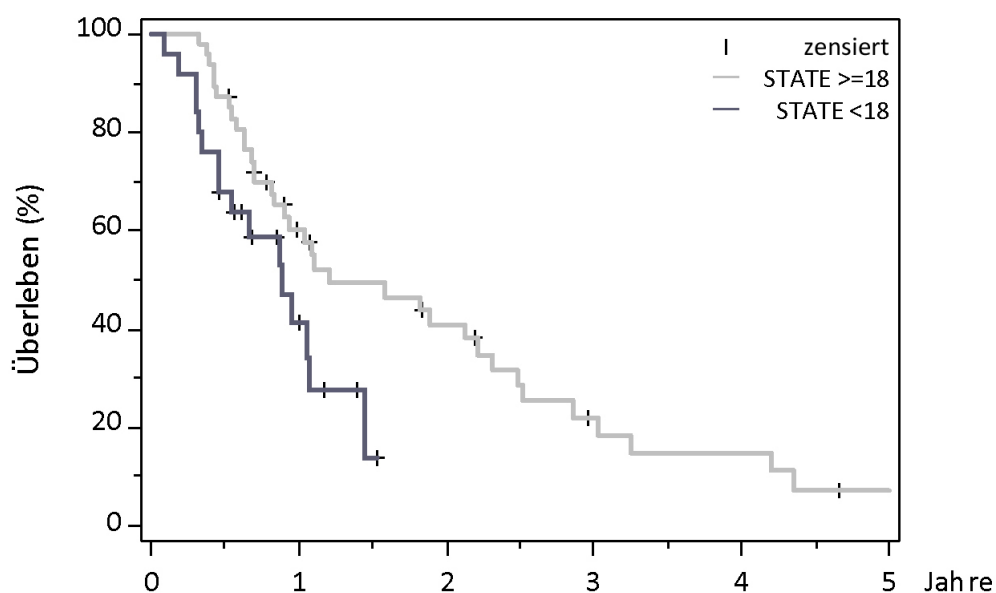
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse: HAP-Score

#### 4.2.8.10 STATE-Score

Der STATE-Score konnte das SIRT-Kollektiv statistisch signifikant in zwei prognostische Gruppen einteilen ( $p=0.026$ , Tabelle 43). Für 65.3% der Patienten errechnete sich ein STATE-Score  $\geq 18$  Punkte mit einer medianen Überlebenszeit von 14.6 Monaten. Dagegen wiesen Patienten mit einem niedrigeren STATE-Score ( $<18$  Punkte) eine schlechtere Prognose auf (mediane Überlebenszeit 10.5 Monate). Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im STATE-Score  $\geq 18$  Punkte bei 60.3%, dagegen im STATE-Score  $<18$  Punkte bei 41.2% (Abbildung 18).

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
STATE	72				0.026
<18	25	34.7	10.5	5.6-13.0	
$\geq 18$	47	65.3	14.6	9.9-26.5	

Tabelle 43: Univariate Analyse: STATE-Score (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

STATE $\geq 18$	47	23	14	6	4	1
STATE $< 18$	25	7	0	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse: STATE-Score

### 4.3 Multivariate Analyse und Erstellung eines neuen Scores

#### 4.3.1 Multivariat signifikante Parameter

Sowohl in der Vorwärts- als auch in der Rückwärts-Selektion blieben im Cox-Modell nur die Parameter Alpha-Feto-Protein (AFP), Albumin und die alkalische Phosphatase (AP) signifikant. In dem endgültigen Modell (Tabelle 44) wurde für Albumin und AP jeweils die unterste Quartile als Cut-Off gewählt, da hier ein signifikanter Unterschied zur nächsten Quartile bestand, für Albumin waren dies 3.6g/dl und für AP 116U/l. Für AFP fiel die Quartilen-Analyse weniger eindeutig aus, sodass ein etablierter Cut-Off von 400ng/ml in der Nähe der 3. Quartile gewählt wurde. Aus diesen drei Prognosefaktoren wurde ein neues Prognosemodell basierend auf einem Punktesystem entwickelt (Tabelle 45), wobei die in den Score eingehenden Variablen entsprechend des jeweils ermittelten Koeffizienten eine unterschiedliche Wichtung durch die Verteilung von 1 Punkt bei AFP  $\geq 400$ ng/ml bzw. 2 Punkte bei Albumin  $< 3.6$ g/dl und AP  $\geq 116$ U/l erhielten. Die so maximal erreichbare Punktzahl beträgt 5 Punkte.

Parameter	Koeffizient	p-Wert	Hazard-Ratio	95%-KI
AFP $\geq 400$ ng/ml	0.867	0.0045	2.380	1.306-4.339
Albumin $< 3.6$ g/dl	1.769	$< 0.0001$	5.866	2.733-12.591
AP $\geq 116$ U/l	2.125	$< 0.0001$	8.377	3.212-21.846

Tabelle 44: Multivariate Analyse: Wichtung der unabhängigen Prognosefaktoren des neuen Stagingmodells

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte
AFP (ng/ml)	$\geq 400$	-
Albumin (g/dl)	-	$< 3.6$
AP (U/l)	-	$\geq 116$

Tabelle 45: Neues Prognosemodell

#### 4.3.2 M-SIRT4-Score

Der zunächst aus dem neuen Prognosemodell (Tabelle 45) konstruierte Munich-SIRT4-Score (M-SIRT4-Score) unterscheidet vier Untergruppen, in denen sich die Patienten

entsprechend der jeweils berechneten Punktzahl einteilen lassen. Patienten mit 0-1 Punkt fallen in das Stadium I, mit 2 bzw. 3 Punkten erfolgt die Einteilung in das Stadium II bzw. III und eine berechnete Punktzahl von 4 oder 5 Punkten resultiert in einem Stadium IV (Tabelle 46).

M-SIRT4	Punkte	
Stadium I	0-1	geringes Mortalitätsrisiko
Stadium II	2	mittleres Mortalitätsrisiko
Stadium III	3	hohes Mortalitätsrisiko
Stadium IV	4-5	sehr hohes Mortalitätsrisiko

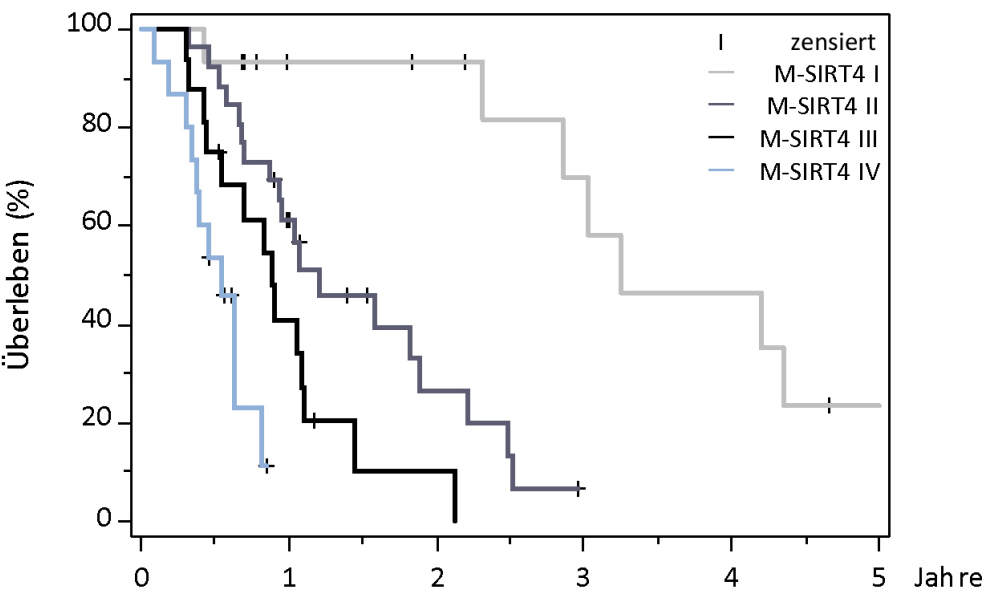
Tabelle 46: M-SIRT4-Score

Angewandt auf das vorliegende Kollektiv waren die Stadien II und III mit aufsummiert 58.3% aller Patienten am stärksten vertreten (Tabelle 47). Im Stadium I und IV befanden sich jeweils 15 Patienten (20.8%). Die durchgeführte Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Test verzeichnete für den M-SIRT4-Score eine hochsignifikante prognostische Aussagefähigkeit ( $p < 0.0001$ ) und wies zudem, wie in Abbildung 19 graphisch dargestellt, eine statistische Signifikanz bei der Gegenüberstellung der einzelnen M-SIRT4-Stadien auf. Mit steigendem Stadium konnte eine kürzere Überlebenszeit beobachtet werden. So wurde dem Stadium I mit einer medianen Überlebenszeit von 38.9 Monaten eine deutlich bessere Lebenserwartung zugeschrieben als dem Stadiums II (14.6 Monate,  $p < 0.0001$ ). Patienten im Stadium III bzw. IV verstarben im Median nach 10.5 bzw. 6.6 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag im M-SIRT4-Stadium I, II und III bei 93.3%, 61.1% und 40.9%. Die 15 Patienten des Stadium IV verstarben allesamt innerhalb des ersten Jahres nach SIRT.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
M-SIRT4	72				<b>&lt;0.0001</b>
I	15	20.8	38.9	27.8- -	M-SIRT4 I vs. II: <b>&lt;0.0001</b> M-SIRT4 II vs. III: <b>0.032</b> M-SIRT4 III vs. IV: <b>0.027</b>
II	26	36.1	14.6	10.5-22.7	
III	16	22.2	10.5	5.2-13.2	
IV	15	20.8	6.6	3.7-9.9	

Tabelle 47: Univariate Analyse: M-SIRT4-Score (\*in Monaten)





Patienten unter Risiko						
M-SIRT4 I	15	10	9	6	4	1
M-SIRT4 II	26	14	4	0	0	0
M-SIRT4 III	16	6	1	0	0	0
M-SIRT4 IV	15	0	0	0	0	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse: M-SIRT4-Score

4.3.3 M-SIRT-Score

Zur einfacheren klinischen Anwendbarkeit und Praktikabilität sowie als therapeutische Entscheidungshilfe erfolgte zudem die Entwicklung des Munich-SIRT-Scores (M-SIRT-Scores), der eine Einteilung der Patienten in drei statistisch signifikante und prognostisch relevante Untergruppen im Sinne eines frühen (I), intermediären (II) und späten Stadiums (III) erlaubt ( $p<0.0001$ , Tabelle 48).

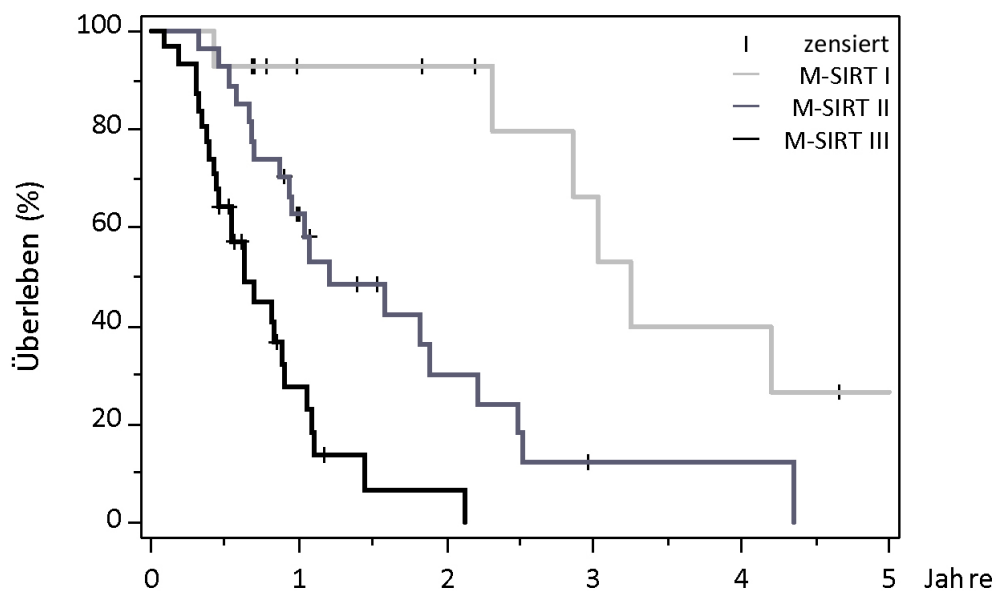
M-SIRT	Punkte	
Stadium I	0	geringes Mortalitätsrisiko
Stadium II	1-2	mittleres Mortalitätsrisiko
Stadium III	3-5	hohes Mortalitätsrisiko

Tabelle 48: M-SIRT-Score

Wie der Tabelle 49 zu entnehmen ist, besaßen die HCC-Patienten im Stadium I eine errechnete mediane Überlebenszeit von 38.9 Monaten und wiesen somit ein geringes Mortalitätsrisiko auf. Im Gegensatz dazu ergab sich für das Stadium II bzw. III eine zunehmend schlechtere Prognose (14.6 bzw. 7.7 Monate). Die Gegenüberstellung der einzelnen Untergruppen M-SIRT I vs. II und II vs. III zeigte mit p-Werten von  $<0.003$  und  $<0.0001$  zudem statistische Signifikanzen (Abbildung 20). Die 1-Jahres-Überlebensrate für das Stadium I, II und III berechnete sich im vorliegenden SIRT-Kollektiv mit 92.9%, 62.6% und 27.6%.

Parameter	n	%	Median*	95%-KI	p-Wert
<b>M-SIRT</b>	72				<b><math>&lt;0.0001</math></b>
I	14	19.4	38.9	27.8- -	M-SIRT I vs. II: <b><math>&lt;0.003</math></b> M-SIRT II vs. III: <b><math>&lt;0.0001</math></b>
II	27	37.5	14.6	10.5-26.5	
III	31	43.1	7.7	5.2-10.9	

Tabelle 49: Univariate Analyse: M-SIRT-Score (\*in Monaten)



Patienten unter Risiko

M-SIRT I	14	9	8	5	3	1
M-SIRT II	27	15	5	1	1	0
M-SIRT III	31	6	1	0	0	0

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse: M-SIRT-Score

#### 4.4 Rangfolge der Scores nach AIC und c-Index

Zur Evaluation der prognostischen Güte wurde sowohl für die 10 bestehenden als auch für die neu entwickelten Stagingsysteme M-SIRT4 und M-SIRT der c-Index sowie der AIC berechnet und die Scores entsprechend der jeweiligen Werte in einer absteigenden Reihenfolge sortiert, wobei der c-Index priorisiert wurde (Tabelle 50). Der für therapeutische Evaluationszwecke entwickelte M-SIRT-Score bewies nach dem M-SIRT4-Score (c-Index 0.739, 95%-KI: 0.668-0.811; AIC 311) die beste prognostische Aussagekraft.

Hinsichtlich des c-Index entsprach der M-SIRT mit einem Wert von 0.711 demjenigen des HAP-Scores, besaß allerdings zeitgleich einen besseren AIC-Wert (318 vs. 329) und übertraf somit in der Rangfolge nach AIC den HAP-Score. Der M-TACE-Score erzielte einen AIC von 337 bzw. einen c-Index von 0.679 (95%-KI: 0.601-0.757). Als drittplatzierte Score zeichnete er sich somit gleichermaßen als prognostisch aussagekräftiges Stagingsystem aus. Der CLIP-Score belegte den vierten Platz, gefolgt vom GETCH-Score. Zu den Stagingsystemen mit vergleichsweise geringer prognostischer Aussagekraft müssen die BCLC-Klassifikation, der Okuda-Score und die Stadieneinteilung nach TNM gezählt werden.

Rang	Score	c-Index	95%-KI	AIC (AIC-Rang)
1	M-SIRT	0.711	0.641-0.781	318 (1)
2	HAP*	0.711	0.643-0.779	329 (2)
3	M-TACE*	0.679	0.601-0.757	337 (3)
4	CLIP	0.617	0.526-0.709	340 (4)
5	JIS	0.600	0.517-0.683	345 (6)
6	GETCH	0.594	0.518-0.669	341 (5)
7	Child	0.581	0.500-0.662	345 (6)
8	STATE*	0.578	0.506-0.651	345 (6)
9	BCLC	0.561	0.474-0.648	348 (7)
10	Okuda	0.551	0.473-0.628	349 (8)
11	TNM	0.545	0.456-0.634	349 (8)

Tabelle 50: Rangliste der etablierten und neuen\* HCC-Stagingsysteme (bei Diskrepanz des c-Index und AIC erfolgte die Priorisierung des c-Index, M-SIRT4-Score mit c-Index von 0.739 (95%-KI: 0.668-0.811) und AIC von 311)

Eine weiterführende Prüfung hinsichtlich der prognostischen Relevanz erfolgte durch die Anwendung des Bootstrap-Resampling-Verfahrens mit 200 Wiederholungen. Dabei ergab sich für den M-SIRT-Score ein errechneter Mittelwert für den c-Index von 0.712 (Tabelle 51).

	n	c-Index (Mittelwert)	Minimum	Maximum
M-SIRT	200	0.712	0.6051	0.802

Tabelle 51: Bootstrap-Resampling-Verfahren bei M-SIRT-Score

## 5 Diskussion

### 5.1 SIRT-Kollektiv

#### 5.1.1 Charakteristika des SIRT-Kollektivs

Das vorliegende **Patientenkollektiv** umfasst mit 72 SIRT-Patienten eine Größe, die mit anderen westlichen SIRT-Kollektiven weitestgehend vergleichbar ist [182, 183]. Als Grund für die relativ geringe Fallzahl kann der bislang unklare Stellenwert der SIRT als Therapieoption bei HCC angenommen werden. Im Gegensatz zu TACE und Sorafenib wird die SIRT bei einem bestehenden Level II-2- und II-3-Evidenzgrad nicht in den EASL- und AASLD-Leitlinien empfohlen [1, 52]. Deutlich größere Fallzahlen konnten Salem et al. in den Vereinigten Staaten aufweisen, die in einem Zeitraum von 2004-2008 291 SIRT-Patienten prospektiv beobachteten [16]. In einer multizentrischen Studie an acht verschiedenen europäischen Zentren erzielten Sangro et al. mit 325 Patienten die bislang größte Fallzahl zu SIRT bei HCC [17].

Mit 90.3% war der Großteil der SIRT-Patienten in der vorliegenden Studie männlich. Das ungleiche Verteilungsmuster bezüglich des **Geschlechts** konnte auch in anderen Studien belegt werden [16, 17, 182, 183]. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Prognose wurde in der vorliegenden sowie in der großen multizentrischen Studie von Sangro et al. nicht nachgewiesen [17].

Das durchschnittliche **Alter** des SIRT-Kollektivs lag bei 66.1 Jahren mit einer Altersspanne von 47.0-86.0 Jahren und entsprach damit nicht nur dem typischen Alter bei Erstdiagnose für solide Tumore, sondern auch den Ergebnissen vergleichbarer SIRT-Studien [16, 17, 182, 183]. Die Beobachtung eines relativ hohen Alters bei Erstdiagnose kann auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose (80-90%) als fakultative Präkanzerose zurückzuführen sein [62]. Durch den zunehmenden Anteil an äthyltoxischen Lebererkrankungen in der Genese des HCCs ist allerdings eine Inzidenzverlagerung hin

zu jungen Patienten zu beobachten [16, 30]. Salem et al. dokumentierten für jüngere Patienten (<65 Jahren) eine uni- und multivariat signifikant erhöhte Hazard-Ratio. Giannini et al. dokumentierten in ihrer Studie zum Einfluss des Alters auf die Mortalität für ältere zirrhotische Patienten (≥65 Jahre) eine bessere Prognose und vermuteten hierfür Tumoreigenschaften, wie das Wachstumsverhalten, als mögliche Ursache [16, 184]. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter bei Therapiestart und der Lebenserwartung konnte in dem vorliegenden Kollektiv sowie in der Studie von Mazzaferro et al., welche sich im Rahmen einer Phase-2-Studie mit der Yttrium-90 Radioembolisation bei intermediären und fortgeschrittenen HCC befasste, nicht belegt werden [17, 182].

Einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsalter weist die **Ätiologie** des HCCs auf. Diese führt auch zu geographischen Unterschieden bezüglich des Patientenalters. In westlichen Ländern und Japan dominieren ein chronischer Alkoholabusus und HCV-Infektionen, während Patienten in Entwicklungsländern und im asiatischen Raum aufgrund einer meist perinatal oder frühen HBV-Infektion ein entsprechend früheres Auftreten des HCCs aufzeigen [1, 3, 15, 18-21, 185]. Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wurde in dem untersuchten Kollektiv ein chronischer Alkoholabusus (27.8%) und eine Hepatitis-C-Infektion (18.1%) als häufigste Ursache für die Entwicklung eines HCCs dokumentiert, während eine HBV-Infektion ätiologisch eine untergeordnete Rolle spielte. Diese Häufigkeitsverteilung konnte unter anderem durch die Studien von Martins et al. zum Thema Therapieoptionen und Prognosefaktoren bei Patienten mit HCC und Hucke et al. im Rahmen der STATE-Score-Entwicklung bestätigt werden [8, 92]. Dagegen dominierte in dem Kollektiv von Salem et al. mit 34% die HCV-Infektion, gefolgt von Alkoholabusus (19%) und kryptogener Ursache (19%) [16]. Vergleichbare Ergebnisse publizierten Mazzaferro et al. und Llovet et al. in der Sorafenib-Gruppe der SHARP-Studie [112, 182]. Einen Einfluss der Ätiologie auf die Lebenserwartung bei Patienten unter SIRT konnte weder in dem vorliegenden Kollektiv noch bei Mazzaferro et al. und Weng et al. in ihrer Studie zur Entwicklung eines neuen Prognosemodells bei Patienten nach SIRT ermittelt werden [182, 186].

Mit 68.1% lag die Rate der **Leberzirrhose** im vorliegenden Kollektiv unter derjenigen anderer vergleichbarer Studien. So war im europäischen Kollektiv von Sangro et al. für

78.5% der Patienten, im US-amerikanischen Kollektiv sogar für 87% der Patienten eine Leberzirrhose dokumentiert [16, 17]. In der Arbeit von Kirchner et al. zu HCC in einem süddeutschen Patientenkollektiv ergab sich eine Rate an Leberzirrhose von 85.2% [26]. Dagegen wurden im deutschen SIRT-Kollektiv von Weng et al. lediglich 53% der Patienten mit einer Leberzirrhose diagnostiziert [186]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Manifestation einer Leberzirrhose und der Lebenserwartung konnte weder in der vorliegenden Arbeit noch in den zwei bislang größten SIRT-Studien demonstriert werden [16, 17].

Als nicht etablierte Therapie erfolgt die Durchführung einer SIRT häufig in einem fortgeschrittenen Stadium mit entsprechenden tumorspezifischen Veränderungen. Für 73.6% der Fälle wurde ein vergleichsweise hoher Anteil an **bilobärem Leberbefall** dokumentiert. Dieser betrug in dem US-amerikanischen Kollektiv von Salem et al. 48% und in der multizentrischen Studie von Sangro et al. 53.1%. Daneben dominierte in diesen Studien sowie in der vorliegenden Studie ein multifokales Befallsmuster. So wiesen 87.5% der Patienten mehr als einen **Tumorknoten** zum Zeitpunkt des Therapiestarts auf, wobei die **Tumorlast**, wie auch in der Studie von Salem et al., größtenteils  $\leq 50\%$  betrug (86.1% bzw. 92.6%). Mit 23.6% wurde eine deutlich höhere Rate an Fernmetastasen diagnostiziert als in den zwei großen SIRT-Studien (Sangro et al. 9.2%, Salem et al. 16%) [16, 17]. Darüber hinaus lag in 13.9% der Fälle bereits eine **makroskopische Gefäßinfiltration** vor. Die europäische SIRT-Studie beschrieb eine Pfortaderthrombose bei einem größerem Prozentsatz der Patienten (23.9%) [17].

Die **SIRT** erfolgte in dem vorliegenden Kollektiv in 57.7% der Fälle nicht als **First-Line-Therapie**, Sangro et al. dokumentierten hierfür in einem vergleichbaren Kollektiv 54.8%, Hilgard et al. in ihrer Studie zu Sicherheit und Langzeitüberleben bei Patienten mit Yttrium-90-Radioembolisation 62%. Nennenswerte Vorbehandlungen waren jeweils transarterielle (Chemo-)Embolisation, Radiofrequenzablation, Resektion oder Transplantation [17, 183]. Ein Zusammenhang zwischen Vorbehandlungen und der Lebenserwartung war nicht festzustellen. Eine deutliche Differenz in den Kollektiven fand sich hinsichtlich der Anzahl an **SIRT-Interventionen**. Während in dem vorliegenden Kollektiv in 61.1% und bei Hilgard et al. in 56% der Fälle nur eine SIRT erfolgte, betrug die Fallzahl in der europäischen Studie von Sangro et al. 93.2% und in der Studie von

Mazzaferro et al. 88.4% [17, 182, 183]. Eine mögliche Erklärung für diese hohe Zahl bei Sangro et al. liegt in dem geringen bilobären Befall (53.1% vs. 73.6%) sowie in dem hohen Anteil der gesamten Leber als Interventionsziel (45.2% vs. 31.9%). Zu den häufigsten **Interventionszielen** der SIRT zählen in dem vorliegenden Kollektiv sowie in anderen westlichen Studien die gesamte Leber und der rechte Leberlappen [17, 141]. Weitere übereinstimmende Ergebnisse betreffen die **Zeitspanne** zwischen den SIRT-Interventionen, die im vorliegenden Kollektiv im Median bei 1.0 Monaten lag [17]. Präinterventionell erfolgte in 56.3% der Fälle eine **Coilembolisation** zur Verhinderung eines unerwünschten, extrahepatischen Abflusses der Mikrosphären. Salem et al. dokumentierten hierfür 37%, Hilgard et al. 41% und Mazzaferro et al. sogar lediglich 13.5% [16, 182, 183]. Eine Berechnung der **applizierten Aktivität** bei der 1. SIRT ergab im Median 1144 MBq und unterschied sich somit zur applizierten Aktivität der multizentrischen Studie (Median 1600 MBq) [17]. Eine signifikant prognostische Bedeutung der erwähnten therapieassoziierten Parameter ließ sich weder in dem vorliegenden Kollektiv noch in der großen europäischen Studie von Sangro et al. nachweisen [17].

### 5.1.2 Überleben

Das mediane **Gesamtüberleben** lag bei 13.0 Monaten und wies damit für das vorliegende Kollektiv eine mit der europäischen Studie von 2011 vergleichbare Lebenserwartung auf (12.8 Monate) [17]. Mazzaferro et al. zeigten für ihre 52 Studienpatienten mit intermediären oder fortgeschrittenem HCC eine längere Überlebenszeit (15 Monate), möglicherweise bedingt durch eine geringere Tumorlast (Anzahl >3 Tumorknoten 21.1% vs. 66.7% im vorliegenden Kollektiv) [182]. In dem von Hilgard et al. untersuchten SIRT-Kollektiv zählte eine extrahepatische Tumormanifestation zu den Ausschlusskriterien, sodass eine mediane Überlebenszeit von 16.4 Monaten dokumentiert werden konnte [183]. Die Lebenserwartung für Patienten mit intermediären HCC (BCLC-B, bilobärer Befall, >5 Tumorknoten) und SIRT lag in der multizentrischen Studie von Sangro et al. bei 15.4-16.6 Monaten. Daneben erzielten Patienten, die sich aufgrund ihres Tumorstadiums (1-5 Tumorknoten) prinzipiell auch für eine TACE eignen würden, sogar eine mediane Überlebenszeit von



22.8 Monaten [17]. Im vorliegenden Kollektiv lebten Patienten mit BCLC-B im Median 22.7 Monate. Salem et al. dokumentierten in ihrer 2011 publizierte Studie zu TACE vs. SIRT keinen signifikanten Überlebensvorteil (TACE vs. SIRT 17.4 vs. 20.5 Monate,  $p=0.232$ ) [187].

### 5.1.3 Prognosefaktoren

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit HCC wird vornehmlich durch die zugrundeliegende Leberfunktion sowie das Ausmaß der Tumorerkrankung bestimmt. Parameter, die eine oder beide dieser Kriterien berücksichtigen, haben wiederholt in Studien einen signifikanten Einfluss auf die Lebenserwartung bewiesen [17]. Auf ausgewählte Faktoren wird im Folgenden eingegangen. Die im vorliegenden SIRT-Kollektiv ermittelten, multivariat signifikanten Parameter AFP, Albumin und AP hingegen werden als Kriterien des Munich-SIRT-Scores gesondert im Kapitel 5.2.1 diskutiert.

Charakteristisch für das HCC ist eine häufig späte klinische Manifestation. Die Betrachtung des **ECOG-Performance-Status** ergab in mehreren Studien einen auffällig guten Allgemeinzustand trotz intermediärer oder fortgeschrittener Tumorerkrankung [16, 17, 183]. So wurde auch im vorliegenden Kollektiv für den Großteil der Patienten (87.5%) ein ECOG 0 ermittelt. Inkorporiert ist der ECOG-Performance-Status bzw. Karnofsky-Index als Prognosefaktor im BCLC- und GETCH-Score [4, 5]. Sangro et al. und Salem et al. bestätigten seine prognostische Relevanz in einem SIRT-Kollektiv. Patienten mit ECOG 0 lebten folglich länger als Patienten mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit (ECOG 1-2) (16.9 vs. 9.9 Monate,  $p<0.001$ ) [16, 17]. Diese signifikante Korrelation konnte dagegen in dem vorliegenden Patientenkollektiv sowie in der SIRT-Studie von Mazzaferro et al. nicht dokumentiert werden [182].

Einen **Aszites** präsentierten im vorliegenden Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Therapiestarts lediglich 18.1% der Patienten. Dabei wiesen zwei Drittel der Patienten (69.2%) eine leichtgradige Ausprägung auf, 30.8% litten an massivem Aszites. Eine vergleichbar geringe Manifestationsrate des Aszites wiesen auch weitere SIRT-Studien wie etwa von Salem et al. (19%) oder Sangro et al. (12.7%) auf [16, 17]. Zur Erklärung

für das seltene Auftreten eines Aszites kann neben dem geringen zirrhotischen Anteil auch der niedrige Schweregrad der Leberzirrhose in den Kollektiven herangezogen werden [16, 17, 188]. In dem amerikanischen SIRT-Kollektiv von Salem et al. erzielte Aszites in der univariaten Analyse eine prognostische Auswirkung auf die Überlebenszeit, dieser Einfluss bestätigte sich allerdings nicht in der multivariaten Analyse [16]. Ein entsprechendes Ergebnis ergab sich in dem vorliegenden SIRT-Kollektiv sowie in der multizentrischen Studie von Sangro et al.. Patienten mit Aszites lebten in dieser Arbeit bzw. bei Sangro et al. 5.6 bzw. 6.1 Monate. Im Vergleich dazu zeigten Patienten ohne Aszites in den beiden Kollektiven mit 13.2 bzw. 14.1 Monaten ein längeres Überleben [17]. Aufgrund der mangelnden Signifikanz wurde Aszites jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor im M-SIRT-Score berücksichtigt. Entgegen der SIRT-spezifischen Erkenntnisse geht Aszites als bedeutender Parameter der hepatischen Funktion in den Child-Pugh- und Okuda-Score sowie indirekt in die Stagingssysteme BCLC-, CLIP- und JIS-Score ein [4, 6, 7, 13, 14].

Durch die Analyse des Bilirubin-Wertes können Rückschlüsse auf die Leberfunktion getätigt werden. Dementsprechend findet **Bilirubin** als Prognosefaktor in den etablierten Stagingssystemen zu HCC mehrheitlich Beachtung (BCLC-, Child-Pugh-, CLIP-, GETCH-, HAP-, JIS-, M-TACE-, Okuda-Score [4-7, 9-11, 13, 14]). Seine prognostische Bedeutung wurde unter anderem in der Arbeit von Tandon et al. zu Prognosefaktoren bei HCC sowie in der US-amerikanischen SIRT-Studie von Salem et al. belegt [16, 189]. Sangro et al. errechneten für ihr Kollektiv einen mittleren Bilirubin-Wert von 1.1mg/dl und zeigten, dass Patienten mit Gesamtbilirubinwerten >1.5mg/d signifikant kürzer lebten (8.8 vs. 15.1 Monate) [17]. Zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangten Weng et al. und inkorporierten folglich Bilirubin in ihr Prognosemodell [186]. Dagegen korrelierte in der vorliegenden Studie Bilirubin eingeteilt in Quartilen nicht mit der medianen Überlebenszeit ( $p=0.499$ ). Cho et al. erbrachten in ihrer Studie zu Stagingssystemen bei TACE ebenso keine Signifikanz für Bilirubin [161].

Die **GOT** lag mit einem medianen Wert von 68U/l außerhalb des Normbereichs ( $\leq 35$ U/l) und entsprach damit den Ergebnissen amerikanischer und deutscher Studien [26, 188]. Kolligs et al. errechneten in ihrer Studie zu TACE vs. SIRT in beiden Studienkollektiven jeweils erhöhte mediane GOT-Werte, konnten allerdings keinen Einfluss auf die

Überlebenszeit nachweisen [141]. Die Kaplan-Meier-Analyse im vorliegenden SIRT-Kollektiv ergab, wie bereits in der Studie zur GETCH-Score-Entwicklung von Chevet et al. 1999 beschrieben, eine prognostische Signifikanz, die in der COX-Regression nicht bestätigt werden konnte [5]. Dem entgegen identifizierten Huitzil-Melendez et al. bei der Analyse der prognostischen Güte von HCC-Stagingsystemen in einem fortgeschrittenem HCC-Kollektiv GOT sogar als multivariat signifikanten Prognosefaktor und stellten ein bedeutend gesteigertes Mortalitätsrisiko für erhöhte GOT-Werte fest (Hazard-Ratio 3.47) [164]. Ein Zusammenhang zwischen pathologischen GOT-Werten und einer schlechten Prognose lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass ein Anstieg der GOT, die sich hauptsächlich in den Mitochondrien der Leber-, Herz- und Skelettmuskelzellen befindet, häufig auf einen gravierenden, allerdings unspezifischen zellulären Defekt zurückzuführen ist [190]. Diese mangelnde Spezifität bedingt womöglich auch die ausbleibende Repräsentation der GOT in den bislang etablierten Stagingsystemen.

Die **Anzahl an Tumorknoten** bewies bislang in einer Vielzahl an Studien prognostische Signifikanz und findet folglich in mehreren Stagingsystemen Beachtung (BCLC-, CLIP-, JIS-Score, TNM-Klassifikation) [4, 12-14]. In der europäischen Studie von Sangro et al. zeigte das HCC in 75.9% bereits einen multinodulären Befall, mit >5 Tumorknoten in 38.6% der Fälle. Dabei präsentierten die Patienten mit >5 Tumorknoten im Vergleich zu Patienten mit <5 Knoten eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit (10.0 vs. 16.8 Monate,  $p < 0.001$ ) [17]. Salem et al. wiesen eine vergleichbare Häufigkeit an multifokaler Tumorerkrankung auf und belegten für die Tumorverbreitung eine uni- sowie multivariate Signifikanz [16]. Dies bestätigten auch Weng et al. in ihrem SIRT-Kollektiv und inkorporierten die Anzahl an Tumorknoten in ihr Stagingssystem [186]. Kadalayil et al. untersuchten im Rahmen ihrer HAP-Score-Entwicklung ein TACE-Kollektiv, für das sie zwar einen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit, nicht allerdings für die Anzahl an Tumorknoten dokumentieren konnten [11]. In der vorliegenden Arbeit erzielten die tumorspezifischen Größenparameter wie BCLC-Tumorausdehnung ( $p = 0.694$ ), Anzahl der Tumorknoten ( $p = 0.389$ ), Tumorlast ( $p = 0.728$ ), Up-to-Seven-Kriterium ( $p = 0.153$ ), bilobärer Befall ( $p = 0.602$ ) und Tumorgröße in cm ( $p = 0.338$ ) keine prognostische Signifikanz.

Das Vorhandensein von **Fernmetastasen** wird in der BCLC- sowie in der TNM-Klassifikation berücksichtigt [4, 12]. Laut Sangro et al. zählte in dem multizentrischen SIRT-Kollektiv eine extrahepatische Manifestation des HCCs zu den stärksten multivariaten Prognosefaktoren (Hazard-Ratio 1.91,  $p=0.010$ ) und ging mit einem deutlich kürzeren Überleben einher (14.1 vs. 7.4 Monate,  $p=0.001$ ) [17]. Die US-amerikanische Studie von Salem et al. stellte dagegen lediglich in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse einen Überlebensvorteil für Patienten ohne Metastasen fest [16]. In dem Münchner SIRT-Kollektiv wurden für 23.6% der Patienten Fernmetastasen diagnostiziert, eine prognostische Signifikanz konnte allerdings weder in der Kaplan-Meier-Analyse noch in der COX-Regression ermittelt werden. Bislang galten extrahepatische Manifestationen als Ausschlusskriterium für lokoregionale Therapien. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben nun allerdings die Diskussion bezüglich der potentiellen Anwendbarkeit einer SIRT bei einem bereits metastasiertem HCC und bestätigen die dominante Rolle des Leberbefalls hinsichtlich der Prognose.

Im Verlauf der HCC-Erkrankung entwickeln ca. ein Drittel der Patienten mit nicht-resezierbarem Tumor eine **Pfortaderthrombose**. Diese Tendenz lässt sich auch in der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Sangro et al. erkennen [17, 144]. Salem et al. dokumentierten sogar für 43% der Patienten eine Gefäßinfiltration der Portalvene, vermutlich ein Resultat des großen Anteils an fortgeschrittenem HCC im Kollektiv [16]. Die Pfortaderthrombose hat sich in vielen Studien als signifikanter Prognosefaktor erwiesen und geht in den CLIP- und GETCH-Score ein [5, 14, 51, 144]. Die bisher größte, multizentrische Studie zu SIRT von Sangro et al. bestätigte eine prognostische Bedeutung der Pfortaderthrombose und errechnete für Patienten mit Pfortaderthrombose eine kürzere Überlebenszeit (10.0 vs. 15.3 Monate,  $p=0.003$ ), wobei in der Gegenüberstellung zwischen offener Vena portae und Teilthrombose kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Lebenserwartung vorlag ( $p=0.124$ ) [17]. Kulik et al. zeigten in ihrer Studie zur Sicherheit und Effizienz einer Y90-Radioembolisation, dass nicht-zirrhose Patienten ohne Gefäßinfiltration mit 27.1 Monaten (813 Tage) ein deutlich längeres Überleben aufwiesen, während das Vorhandensein einer Teil- bzw. vollständigen Pfortaderthrombose eine signifikant schlechtere Prognose zur Folge hatte (427 vs. 101 Tage,  $p=0.0270$ ). Besonders hervorzuheben ist dabei, dass sich bei

Patienten mit Leberzirrhose eine Pfortaderthrombose nicht als unabhängiger Prognosefaktor präsentierte ( $p=0.1028$ ) [144]. Übereinstimmende Ergebnisse erbrachten Hilgard et al. und die Studie von Geschwind et al. zur Sicherheit und Überleben von SIRT bei HCC-Patienten sowie die vorliegende Arbeit, die für Patienten mit Pfortaderthrombose kein signifikant schlechteres Überleben belegte (11.2 vs. 13.1 Monate,  $p=0.338$ ) [183, 188]. Auch der von Mazzaferro et al. ermittelte Überlebensvorteil für Patienten ohne Pfortaderthrombose lag bei lediglich einem Monat (18 vs. 17 Monate) [182]. Basierend auf diesen Ergebnissen ist eine Pfortaderthrombose nicht als Prognosefaktor bei Patienten mit HCC und SIRT-Therapie zu werten. Darüber hinaus existieren Studien, die die Sicherheit einer SIRT bei Pfortaderthrombose bestätigen und eine Überlegenheit im Vergleich zu einer embolisierenden Therapie mit TACE oder systemischen Therapie mit Sorafenib diskutieren [129, 132, 142, 143, 145, 146, 191].

#### 5.1.4 Neues Stagingsystem nach Weng et al.

Basierend auf der Grundlage, dass die Prognose des HCCs neben den Haupteinflussfaktoren Tumorlast und zugrundeliegende Leberfunktion wesentlich auch von den therapieinduzierten Veränderungen der Leberfunktion im Sinne einer GOT- und Bilirubinerhöhung sowie des postinterventionellen Allgemeinzustandes beeinflusst wird, entwickelten Weng et al. 2013 ein SIRT-spezifisches Stagingsystem aus postinterventionell zu erhebenden Parametern, die sich bereits in anderen Studien als signifikante Prädiktoren der Lebenserwartung erwiesen haben [36, 186, 189]. In das Modell inkorporiert wurden die multivariaten Parameter Tumoransprechen nach Choi-Kriterien, Anzahl der Tumorknoten, MELD-Score als Indikator der Leberfunktion sowie CRP-Wert. Die Choi-Kriterien wurden 2007 von Choi et al. entwickelt, um das Tumoransprechen eines metastasierten gastrointestinalen Stromatumors auf Imatinib zu kategorisieren. Dabei wurden Tumordichte und Tumorgroße betrachtet [192]. Die Berechnung des Risiko-Score nach Weng et al. erfolgt mittels nachfolgender Formel:

$$\begin{aligned}
 \text{Risiko-Score} = & 0.545 \times (\text{Anzahl an Tumorknoten}) \\
 & + 0.331 \times (\text{Tumoransprechen nach Choi-Kriterien}) \\
 & + 0.093 \times (\text{MELD-Score}) \\
 & + 0.44 \times \ln(\text{CRP-Wert in mg/dl})
 \end{aligned}$$

Die zu erwartende Überlebenswahrscheinlichkeit zu einem gewissen Zeitpunkt  $t$  erhält man durch die Anwendung folgender Gleichung:

$$S(t) = S_0(t)^{\exp(\text{score} - 22.6)}$$

Eine Analyse des Scores durch Weng et al. ergab einen c-Index von 0.731 und bewies damit eine ausreichende prognostische Güte. Mittels dieses Stagingmodells lassen sich drei statistisch signifikante Prognosegruppen (gute Prognose mit Risk-Score  $<2.1$ , mittlere Prognose mit Risk-Score  $2.1-3.1$  und schlechte Prognose mit Risk-Score  $>3.1$ ) differenzieren, wodurch ein Monat nach SIRT eine Aussage zu Überlebenswahrscheinlichkeit und laut Weng et al. gegebenenfalls eine Evaluation alternativer Therapieoptionen getätigt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Score allerdings nicht berücksichtigt, da es sich hierbei um ein postinterventionelles Prognosemodell handelt und als solches nicht den thematischen Schwerpunkt im Sinne von prätherapeutischen Prognosefaktoren dieser Arbeit erfüllt.

## 5.2 Der M-SIRT4-Score

Stagingsysteme, die neben dem Tumorstadium auch die zugrundeliegende Leberfunktion berücksichtigen, bewiesen in zahlreichen Studien eine prognostische Aussagekraft bei HCC, allerdings existiert bislang kein Konsens hinsichtlich der Überlegenheit eines bestimmten Scores [169]. Zu den führenden Stagingsysteme bei TACE zählen der BCLC- und CLIP-Score [182]. Zur diskriminativen Fähigkeit von Stagingsystemen in einem SIRT-Kollektiv sind dagegen bisher nur wenige Analysen

publiziert und somit ist die Frage nach dem geeigneten Prognosemodell bei SIRT nach wie vor ungeklärt [210]. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Evaluation der etablierten Stagingssysteme hinsichtlich ihrer prognostischen Fähigkeiten in einem SIRT-Kollektiv sowie die Identifikation von unabhängigen Prognosefaktoren und die Entwicklung eines SIRT-spezifischen Modells. Dieser neu konstruierte M-SIRT4-Score umfasst drei prätherapeutisch erhobene Laborparameter und erlaubt eine Differenzierung des SIRT-Kollektivs in vier prognostische Gruppen. Gemessen an dem c-Index und AIC besitzt der M-SIRT4-Score eine sehr gute prognostische Güte und zeigte sich im vorliegenden Kollektiv den untersuchten Stagingssystemen überlegen.

### 5.2.1 Diskussion der berücksichtigten Prognosefaktoren

Die laborchemischen Parameter **Alpha-Feto-Protein**, **Albumin** und **alkalische Phosphatase** bewiesen sich in der multivariaten Analyse als unabhängige Einflussfaktoren hinsichtlich der Lebenserwartung und bilden die Basis des neu entwickelten M-SIRT4-Scores.

#### 5.2.1.1 Alpha-Feto-Protein

Das AFP findet heutzutage in den HCC-Leitlinien nur noch als Verlaufs- und nicht mehr als Diagnoseparameter Beachtung [76]. Eine prognostische Aussagekraft wird dem AFP unter den bislang etablierten Stagingssystemen ausschließlich in dem CLIP- (Cut-off 400ng/ml) und GETCH-Score (Cut-off 35µg/l) sowie in den neu entwickelten Stagingssystemen HAP- (Cut-off 400ng/ml) und M-TACE-Score zugeschrieben [5, 9-11, 14]. Dagegen zählten Tandon et al. in ihrer Übersichtsstudie zu Prognoseindikatoren bei HCC AFP neben weiteren tumor- und zirrroseassoziierten Parametern zu einem der stärksten unabhängigen Faktoren [189]. Nomura et al. formulierten in ihrer Studie zu klinischen Eigenschaften und Prognose des HCCs den Zusammenhang, dass erhöhte AFP-Werte mit einer ausgedehnteren Tumorlast einhergehen und lieferten damit eine mögliche Erklärung für die herausragende Aussagefähigkeit des AFPs [193]. Diese prognostische Relevanz konnte auch in einem großen SIRT-Kollektiv von Salem et al. bestätigt werden [16]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv erwies sich AFP (Cut-off

400ng/ml) in der uni- sowie multivariaten Analyse als signifikant ( $p=0.034$ ) und wurde folglich in den M-SIRT4-Score aufgenommen. Geschwind et al. identifizierten für den Laborparameter bei einem Cut-off von 400ng/ml ebenso eine prognostische Aussagekraft und zeigten für Patienten mit  $\text{AFP} \geq 400\text{ng/ml}$  eine deutlich kürzere Überlebenszeit als für Patienten mit  $\text{AFP} < 400\text{ng/ml}$  (234 vs. 567 Tage,  $p=0.003$ ) [188]. Die Studie zu SIRT und TACE von Kolligs et al. ergab im SIRT-Kollektiv mit durchschnittlich 636.0ng/dl einen deutlich geringeren AFP-Wert als im TACE-Kollektiv (2624.7ng/dl), welches allerdings auch eine höhere Tumorlast aufwies (235.6ml vs. 137.7ml). Eine prognostische Signifikanz konnte jedoch nicht dokumentiert werden ( $p=1.00$ ) [141]. Ebenso konnten Mazzaferro et al. in ihrem SIRT-Kollektiv keinen signifikanten Einfluss des AFPs auf die mediane Überlebenszeit aufzeigen, stellten allerdings eine postinterventionelle Reduktion des AFP-Wertes um 20% im Median fest. SIRT-Patienten mit einer Pfortaderthrombose zeigten sogar eine Abnahme des ursprünglichen AFP-Wertes um bis zu 48% [182]. Diese Ergebnisse lassen ein gutes Ansprechen der Patienten mit Pfortaderthrombose unter SIRT vermuten. Zu beachten ist allerdings, dass durch die bestehenden Unterschiede hinsichtlich der AFP-Cut-off-Werte und durch die Heterogenität der Patientenkollektive in den einzelnen Studien nur ein eingeschränkter Vergleich der Analysen möglich ist.

#### **5.2.1.2 Albumin**

Albumin erlaubt als hepatischer Syntheseparameter eine Aussage zur Leberfunktion, wobei ein niedriger Albuminwert für eine inadäquate hepatische Funktion spricht. Die Leberfunktion wiederum ist ein nachgewiesenes relevantes Kriterium hinsichtlich der Lebenserwartung und findet direkt oder indirekt Beachtung in zahlreichen Stagingssystemen (BCLC-, Child-Pugh-, CLIP-, HAP-, JIS-, Okuda-, STATE-Score) [4-8, 13, 14]. Erwartungsgemäß ließ sich im vorliegenden Kollektiv mit sinkendem Albuminwert eine Abnahme der Überlebenszeit erkennen. Albumin erwies sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse als signifikant und wurde in dem M-SIRT4-Score berücksichtigt. Der mediane Wert lag mit 3.90g/dl im unteren Referenzbereich und entsprach dem medianen Wert des SIRT-Kollektivs von Hilgard et al. [210]. Sangro et al. berechneten einen medianen Albuminwert von 3.6g/dl [17].



Entsprechende Ergebnisse ergab die amerikanische Studie von Salem et al., die eine uni- und multivariate Signifikanz dokumentierte und für die drei definierten Subgruppen Albumin >3.5g/dl, Albumin 2.8-3.5g/dl, Albumin <2.8g/dl eine zunehmend schlechtere Prognose belegte [16]. Tandon et al. lieferten neben Kirchner et al. eine weitere Bestätigung der prognostischen Bedeutung des Albumins [26, 189]. Die multizentrische Studie von Sangro et al. hingegen konnte eine signifikante Auswirkung eines pathologischen Albuminwertes ( $\leq 3.5$ g/dl) lediglich für Patienten des BCLC-Stadiums C eruieren [17]. Neben der Bedeutung als Prognosefaktor beschäftigen sich eine Vielzahl an Studien mit Albumin im Rahmen der postinterventionellen Nebenwirkungen einer SIRT [16, 17, 183]. So dokumentierten Sangro et al. drei Monate postinterventionell in 0.8% der Fälle einen nicht signifikanten Abfall des Albuminwertes unter <2g/dl (CTCAE-Grad  $\geq 3$  Monate präinterventionell vs. 3 Monate postinterventionell, 0.0% vs. 0.8%,  $p=0.500$ ) [17, 176]. In dem US-amerikanischen Kollektiv wiesen 9% der Patienten mit prätherapeutisch normwertigen Albuminwerten eine postinterventionelle Veränderung des Albumins im Sinne eines CTCAE-Grad 1 oder 2 auf [16]. Zusammenfassend wurde Albumin in der Literatur bereits mehrfach als bedeutender Prognoseindikator bei HCC belegt und lässt überdies Rückschlüsse auf die Sicherheit und Verträglichkeit einer SIRT zu.

#### **5.2.1.3 Alkalische Phosphatase**

Bislang gibt es wenige Studien, die sich mit dem Leberenzym alkalische Phosphatase als Prognosefaktor beschäftigen. In der vorliegenden Arbeit lag die AP mit einem medianen Wert von 159U/l im pathologischen Referenzbereich. Auch Geschwind et al. dokumentierten in ihrem SIRT-Kollektiv in 53% der Fälle einen über die Norm erhöhten AP-Wert [188]. 2010 veröffentlichten Huitzil-Melendez et al. eine Studie zu Stagingssystemen bei fortgeschrittenem HCC und beschrieben die alkalische Phosphatase als multivariat unabhängigen Prognosefaktor ( $p=0.04$ ) [164]. Diese Ansicht teilten auch op den Winkel et al. in ihrer 2012 publizierte Arbeit zu Prognosefaktoren in einem unselektierten, westlichen HCC-Kollektiv [41]. Ein ähnliches Ergebnis für die AP konnte bei der Untersuchung des Sorafenib-Kollektivs in der SHARP-Studie ermittelt werden [112]. In dem vorliegenden SIRT-Kollektiv ließ sich eine zunehmend schlechtere

Prognose mit steigendem AP-Wert erkennen. So ergab sich für Patienten mit einer AP <116.0U/l ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einem AP-Wert von 116.0-159.0U/l (36.4 vs. 12.4 Monate,  $p=0.00002$ ). Die Analyse der alkalischen Phosphatase dokumentierte sowohl eine uni- als auch multivariate Signifikanz und resultierte in ihrer Inkorporation in den M-SIRT4-Score. Darüber hinaus berücksichtigen bisher lediglich der GETCH-Score sowie der weniger etablierte CUPI-Score die alkalische Phosphatase als Überlebenszeitindikator [5, 194].

### 5.2.2 Ein neues SIRT-spezifisches Stagingssystem - Prognostische Fähigkeiten im Vergleich mit anderen HCC-Stagingssystemen

Bei der Prüfung der Stagingssysteme ergab sich erwartungsgemäß für alle untersuchten Scores in den jeweils früheren Stadien eine höhere Lebenserwartung als in den entsprechend fortgeschritteneren Stadien. Als prognostisch relevant erwiesen sich der Child-Pugh-, CLIP-, GETCH-, HAP-, JIS-, M-TACE sowie der STATE-Score [5, 7-11, 13, 14]. Die Evaluation der Scores im vorliegenden Kollektiv auf ihre prognostische Güte ergab auffallend gute Ergebnisse für die kürzlich neu entwickelten, TACE-spezifischen Modelle HAP- und M-TACE-Score, welche gemessen an dem c-Index und AIC lediglich von dem neu konstruierten SIRT-spezifischen Stagingssystem M-SIRT übertroffen wurden. Diese Beobachtung lässt die Vermutung zu, dass im Rahmen der palliativen lokalen HCC-Therapien (TACE, SIRT) ähnliche Prognosefaktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenszeit aufweisen. Im Vergleich dazu belegten der BCLC-Score, Okuda-Score und die TNM-Klassifikation die letzten Plätze. Im Mittelfeld waren der JIS- und GETCH-Score anzufinden.

Der **M-SIRT4** erwies sich bei der Analyse im vorliegenden Kollektiv als SIRT-spezifisches Stagingssystem mit der besten Vorhersagekraft (c-Index 0.739). Im klinischen Alltag ist dieses präinterventionelle Stagingssystem mittels der drei laborchemischen Parameter AFP, Albumin und AP einfach zu errechnen und ermöglicht die Einteilung der HCC-Patienten, vergleichbar mit dem BCLC- und HAP-Score, in vier signifikant prognostische Gruppen: geringes (Stadium I), mittleres (Stadium II), hohes (Stadium III) und sehr hohes Mortalitätsrisiko (Stadium IV). In dem vorliegenden Kollektiv ergab sich für die einzelnen

Stadien ein medianes Überleben von 38.9, 14.6, 10.5 und 6.6 Monate. Bei der Gegenüberstellung der einzelnen M-SIRT4-Stadien erbrachten die Log-Rank-Tests jeweils statistische Signifikanz. Die dabei am stärksten vertretenen Stadien II und III wiesen mit 14.6 und 10.5 Monaten eine für SIRT-Patienten typische mediane Überlebenszeit auf [17]. Daneben war der M-SIRT4-Score in der Lage Patienten mit einem geringen Mortalitätsrisiko und damit auffällig langer Lebenserwartung eindeutig zu differenzieren. Das Stadium IV umfasste Patienten mit einem sehr hohen Risiko und einer dementsprechend schlechteren Überlebenszeit von lediglich 6.6 Monaten, welche in einem unselektierten HCC-Kollektiv für Patienten mit ausschließlich symptomatischer Therapie im Sinne einer „Best Supportive Care“ beobachtet wird [195]. Eine interne Validierung mittels Bootstrap-Resampling-Verfahren konnte mit einem durchschnittlichen c-Index von 0.741 die prognostische Güte des M-SIRT4 bereits bestätigen. Eine Testung des M-SIRT4 an größeren Kollektiven im Rahmen externer Validierungen ist nötig, um eine gesicherte Aussage bezüglich der Vorhersagekraft des Scores machen zu können.

Vor allem eine kritische Gegenüberstellung mit dem etablierten BCLC-Score, der wie der M-SIRT4 das HCC in vier Prognosestadien unterteilt, und dem neuen TACE-spezifischen HAP-Score, welcher im vorliegenden SIRT-Kollektiv hinsichtlich seiner prognostischen Güte lediglich dem M-SIRT4 unterlag, scheint angebracht.

#### **5.2.2.1 HAP-Score**

Der von Kadalayil et al. als Stagingsystem zur Prognoseabschätzung bei TACE bzw. TAE entwickelte **HAP-Score** umfasst die präinterventionell zu erhebenden, leberspezifischen Parameter Albumin und Bilirubin sowie die tumorspezifischen Parameter Tumorgröße ( $>7\text{cm}$ ) und AFP-Wert [11]. Trotz der Entwicklung in einem TACE-spezifischen Kollektiv erwies sich der HAP-Score auch im SIRT-Kollektiv als hochsignifikant ( $p < 0.0001$ ) und bestätigt die neu formulierte Aussage, dass im Rahmen des palliativen HCC-Therapiekonzeptes ähnliche Faktoren prognoserelevant sind.

Im Hinblick auf die Rangfolge nach dem c-Index wurde der HAP-Score lediglich von dem M-SIRT4-Score übertroffen und zeigte auch in der Studie von Kadalayil et al. im

Vergleich zu den Stagingssystemen BCLC-, Child-Pugh-, CLIP-, MELD- und Okuda-Score eine gute diskriminative Fähigkeit [11]. Die gute prognostische Güte im vorliegenden SIRT-Kollektiv lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der HAP-Score wie auch der M-SIRT4-Score in einem mittels lokal-interventionellem Verfahren behandelten HCC-Kollektivs entwickelt wurde und zudem mit AFP und Albumin zwei Prognoseparameter mit dem M-SIRT4-Score übereinstimmen.

Zur Verbesserung der Diskriminierungsfähigkeit wurde der HAP-Score bereits dreimal modifiziert [196, 197]. Pinato et al. reduzierten den Originalscore um den Parameter Bilirubin aufgrund mangelnder Signifikanz und konstruierten somit den **mHAP-Score** (modified hepatic arterial embolization prognostic-Score). Dieser mHAP-Score identifizierte in einer externen Validierung vier prognostische Gruppen mit signifikanten Unterschieden hinsichtlich der medianen Überlebenszeit und offenbarte hierbei eine bessere diskriminative Fähigkeit [198]. Park et al. bestätigten den HAP-Score als prognostisch bedeutendes Stagingssystem bei TACE-Patienten. Durch die Integration der Anzahl an Tumorknoten (Cut-off  $\geq 2$ ) in den existierenden HAP-Score gewann der damit entstandene **mHAP-II-Score** im Vergleich zum Originalscore an prognostischer Performance und erlaubte eine Differenzierung des koreanischen Patientenkollektivs in vier Gruppen mit unterschiedlichem Mortalitätsrisiko. Dabei wiesen Patienten des Stadiums D eine signifikant kürzere Lebenserwartung auf, weshalb Park et al. für diese Patientengruppe eine Radioembolisation, eine Kombination aus TACE und Sorafenib oder eine externe Radiotherapie als besser geeignet diskutierten [196]. Cappelli et al. entwickelten in einem reinen First-Line-TACE-Kollektiv den sogenannten **mHAP-III-Score**, definiert durch Tumorgröße in cm, Anzahl an Tumorknoten, AFP, Albumin und Bilirubin. Dieses neue Stagingmodell erbrachte neben einer besseren Diskriminierungsfähigkeit auch eine gesteigerte prognostische Güte (HAP vs. mHAP-II vs. mHAP-III, c-Index 0.589 vs. 0.611 vs. 0.649) [197].

Zusammenfassend liefert der HAP-Score bisher vielversprechende Ergebnisse als Stagingssystem bei fortgeschrittenem HCC sowie bei der Identifikation geeigneter First-Line-TACE-Patienten [11, 196-199]. Weitere Validierungen sind nötig um den Stellenwert des HAP-Scores unter den HCC-Stagingssystemen und insbesondere seine Bedeutung für SIRT-Patienten zu ermitteln.

### 5.2.2.2 M-TACE-Score

In der Rangfolge der untersuchten HCC-Stagingsysteme belegte der M-TACE-Score nach dem HAP-Score als weiteres TACE-spezifisches Prognosemodell den dritten Platz und bewies damit nicht nur in einem reinen TACE-, sondern auch in einem SIRT-Kollektiv eine gute prognostische Fähigkeit (siehe Kapitel 5.2.2.8). Darauf basierend liegt die These nahe, dass für eine erfolgreiche Durchführung einer im Hinblick der palliativen HCC-Therapie zur TACE konkurrierenden SIRT ähnliche Prognosefaktoren entscheidend sind.

### 5.2.2.3 CLIP-Score

Der CLIP-Score schnitt im vorliegenden SIRT-Kollektiv mit einem AIC von 340 und einem c-Index von 0.617 (95%-KI: 0.526-0.709) auf dem vierten Rang ab und präsentierte sich somit als bester „etablierter“ HCC-Score. Von den CLIP-Parametern erwiesen sich lediglich der Child-Pugh-Score und AFP als univariat signifikante Prognosefaktoren. Die Mehrheit der Patienten (73.6%) waren in die CLIP-Stadien 1-2 eingeteilt und unterschieden sich hinsichtlich ihrer Lebenserwartung nicht signifikant voneinander, lebten allerdings im Vergleich zu den Patienten in höheren Stadien (Stadien 3-4) länger (Stadium 1 bzw. 2 vs. Stadium 3 bzw.  $\geq 4$ , 14.6 bzw. 12.7 vs. 11.4 bzw. 3.8 Monate,  $p=0.001$ ). Eindeutig differenzieren konnte der CLIP-Score die Stadien 3 und  $\geq 4$  (11.4 vs. 3.8 Monate,  $p=0.003$ ). Eine Empfehlung zur SIRT bei Patienten mit einem CLIP  $\geq 4$  kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht ausgesprochen werden. In dem von Geschwind et al. analysierten SIRT-Kollektiv wurden vergleichbare Ergebnisse erreicht und eine gute Vorhersagekraft des CLIP-Scores beschrieben [188]. Huitzil-Melendez et al. dokumentierten in ihrem nicht selektierten, fortgeschrittenen HCC-Kollektiv für den CLIP-Score im Vergleich zu weiteren etablierten Originalscores (BCLC-, CUPI-, GETCH-, JIS-, Okuda-Score und TNM-Klassifikation) ebenfalls eine herausragende prognostische Leistungsfähigkeit [164]. Seine Qualität als Stagingsystem bestätigte der CLIP-Score in zahlreichen weiteren HCC-Studien, unter anderem auch in der von Cho et al. durchgeführten Studie in einem selektierten TACE-Kollektiv [41, 159-161, 188]. Tandon

et al. ermittelten in ihrer Übersichtsarbeit den CLIP-Score zudem als unabhängigen Prognosefaktor [189].

Basierend auf den Ergebnissen beschreibt die vorliegende Arbeit den CLIP-Score in einem SIRT-Kollektiv als gutes Stagingssystem, weist allerdings mit dem HAP- und dem M-TACE-Score zeitgleich neuere, überlegenere Scores auf. Zu den Schwächen des CLIP zählt die mangelnde diskriminative Fähigkeit zwischen den frühen Stadien (Stadien 0-2) sowie die fehlende Signifikanz hinsichtlich der Überlebenszeiten in der Gegenüberstellung der Stadien [151, 160].

#### **5.2.2.4 Child-Pugh-Score**

Der Child-Pugh-Score ist kein eigenständiges Stagingssystem des HCCs, sondern ermöglicht vielmehr eine Abschätzung der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose. Dennoch ist er in vielen etablierten HCC-Stagingssystemen (BCLC-, CLIP-, JIS-Score) integriert und verdeutlicht somit seine prognostische Relevanz [4, 13, 14]. Tandon et al. identifizierten bei der Analyse von 72 Studien den Child-Pugh-Score als einen der sechs häufigsten unabhängigen Prädiktoren und bestätigten seinen nennenswerten Einfluss auf die Überlebenszeit, der in weiteren HCC-Studien belegt werden konnte [17, 164, 182, 189]. Aus diesem Grund wurde der Child-Pugh-Score in der vorliegenden Arbeit separat als Prognosemodell analysiert. Die Kaplan-Meier-Analyse erbrachte dabei eine univariate Signifikanz, konnte allerdings wie auch in der von Greten et al. 2005 veröffentlichten Studie zu HCC-Patienten keinen Überlebensvorteil von nicht-zirrhosischen Patienten zu Patienten mit Child-Pugh-A Leberzirrhose dokumentieren (14.6 vs. 12.7 Monate,  $p=0.867$ ) [122]. Hinsichtlich der prognostischen Güte belegte der Child-Pugh-Score im vorliegenden SIRT-Kollektiv lediglich den 7. Platz. Diese geringe Vorhersagekraft kann vermutlich auf die mit Ausnahme von Albumin fehlende Signifikanz der im Score enthaltenen Parameter zurückgeführt werden.

Zusammenfassend eignet sich der Child-Pugh-Score aufgrund seiner diskriminativen Schwäche und der geringen prognostischen Güte nicht als Stagingssystem für SIRT-Patienten.

### 5.2.2.5 STATE-Score

Der neu entwickelte STATE-Score dient der Identifikation von HCC-Patienten, die sich zur Durchführung einer TACE eignen. Er berechnet sich aus den Parametern Albumin, CRP und dem Up-to-Seven-Kriterium, womit die hepatische Restfunktion, eine systemische Inflammation und die Tumorlast berücksichtigt werden, und differenziert mit einem Cut-off-Wert bei 18 Punkten zwei prognostische Gruppen (STATE <18 vs. STATE ≥18, 5.3 vs. 19.5 Monate,  $p=0.026$ ) [8]. Rekik et al. konnten 2016 die diskriminativen Fähigkeiten des STATE-Scores in einer externen Studie bestätigen. So lebten bei einer Gesamtüberlebenszeit von 16 Monaten Patienten mit einem STATE <18 Punkte im Median 15.5 Monate signifikant kürzer als Patienten mit STATE ≥18 Punkten (STATE <18 vs. STATE ≥18, 6.73 vs. 22.23 Monate,  $p=0.0002$ ). Eine zudem durchgeführte, univariate Analyse kennzeichneten CRP >1mg/dl, Gesamtbilirubin <14µmol/l, STATE-Score <18 und Child-Pugh-B als ungünstige Prädiktoren [200]. Die von Huckle et al. selbst durchgeführte externe Validierung des Scores ergab vergleichbare Gesamtüberlebenszeiten (STATE <18 vs. STATE ≥18, 6.1 vs. 20.5 Monate,  $p<0.001$ ) und bewies in unterschiedlichen Subgruppen (BCLC-B und Child-Pugh-A, BCLC-B-Subklassifikation, HAP-Score, aktiver Alkoholabusus und ECOG 0 vs. ECOG ≥1) ebenso eine prognostische Fähigkeit. In Anbetracht dieser Ergebnisse interpretierten Huckle et al. bei einem STATE <18 Punkte eine TACE als kontraindiziert.

Angewandt auf das vorliegende SIRT-Kollektiv konnte für den STATE-Score zwar eine statistische Signifikanz in der Kaplan-Meier-Analyse dokumentiert werden ( $p=0.026$ ), die prognostische Güte erwies sich im Vergleich zu anderen Stagingssystemen bei einer Platzierung auf Rang 8 allerdings als wenig zufriedenstellend. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die mangelnde prognostische Relevanz der im Score definierten Kriterien für SIRT-Patienten, eine Ausnahme hiervon stellt das Albumin dar. Darüber hinaus unterscheidet sich das vorliegende Patientenkollektiv vor allem hinsichtlich der Parameter Up-to-Seven-Kriterium (erfüllt bei 11.1% im vorliegenden Kollektiv vs. 43% im Kollektiv von Huckle et al.) und Anzahl der Tumorknoten (unifokal 12.5% vs. 29%) beachtlich von dem TACE-Kollektiv, in dem Huckle et al. den STATE-Score entwickelten [8].

### 5.2.2.6 BCLC-Score

Der BCLC-Score zählt in westlichen Kollektiven zu den gebräuchlichsten Stagingssystemen des HCCs und wird zudem in europäischen sowie US-amerikanischen Leitlinien empfohlen [1, 52, 76]. Als einziger der etablierten Scores verbindet er das Staging mit einem evidenzbasierten Therapiealgorithmus, wobei neuere Verfahren wie die Radioembolisation aufgrund bislang fehlender Phase-III-Studien nicht integriert sind. Für HCCs des intermediären bzw. fortgeschrittenen Stadiums gilt bislang die Empfehlung zu einer TACE bzw. zu einer Sorafenib-Therapie [90].

Die Einteilung des vorliegenden SIRT-Kollektivs nach dem BCLC-Modell ergab mehrheitlich Patienten in einem intermediären oder fortgeschrittenen Stadium (BCLC-B 36.1%, BCLC-C 59.7%). Das große SIRT-Kollektiv von Sangro et al. lag überwiegend in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (56.3% BCLC-C) vor. In Anbetracht der Tatsache, dass sich die einzelnen Kriterien des BCLC-Scores in dem multizentrischen Studienkollektiv als prognostisch bedeutend herausstellten, erscheint die uni- sowie multivariate Signifikanz des BCLC-Stagingsystems nicht überraschend. Angewandt auf das europäische SIRT-Kollektiv unterschied der BCLC-Score vier prognostische Gruppen mit einer deutlich längeren Überlebenszeit für Patienten in früheren Stadien (BCLC-A bzw. B vs. BCLC-C bzw. -D, 24.4 bzw. 16.9 vs. 10.0 bzw. 5.2 Monate,  $p < 0.001$ ) [17].

Im vorliegenden SIRT-Kollektiv schnitt der BCLC-Score hinsichtlich seiner prognostischen Fähigkeit mit Rang 9 allerdings bedeutend schlechter ab und war nicht in der Lage, die von einer SIRT potentiell profitierenden Stadien B und C signifikant zu differenzieren. Eine Ursache könnte darin liegen, dass sich bei der Kaplan-Meier-Analyse des SIRT-Kollektivs die im BCLC-Stagingsystem enthaltenen Kriterien (ECOG-Performance-Status, BCLC-Tumorausdehnung, Okuda-Score, Leberfunktion im Rahmen des Child-Pugh-Scores, portale Hypertension und Bilirubin) weitestgehend als nicht signifikant herausstellten. In weiteren Studien werden hinsichtlich der Aussagekraft ähnliche Ergebnisse dokumentiert und eine eingeschränkte Anwendbarkeit des BCLC-Scores auf HCC-Patienten diskutiert. Zudem wurden im klinischen Alltag stattfindende Abweichungen vom BCLC-Therapiealgorithmus mit dennoch guten Ergebnissen beobachtet [41, 163, 164, 201].



Zusammenfassend ergab sich in dem vorliegenden SIRT-Kollektiv eine lediglich eingeschränkte prognostische Güte für den BCLC-Score, der von einigen Autoren eher für Patienten mit kurativen Therapieverfahren und nicht zum Staging von Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium empfohlen wird [163, 164]. Darüber hinaus ist eine Anpassung der Therapieempfehlungen aufgrund neuer Behandlungsoptionen nötig und folglich von einer zu strengen, unreflektierten Therapieallokation anhand des Therapiealgorithmus abzuraten.

### 5.2.2.7 Okuda-Score und TNM-Klassifikation

Der **Okuda-Score** stellte sich in der vorliegenden Arbeit mit einem p-Wert von 0.681 als nur mäßig prognostisch relevantes Stagingssystem für SIRT-Patienten heraus. Eine Erklärung hierfür ist in der mangelnden multivariaten Signifikanz der Score-relevanten Faktoren zu vermuten. In Anbetracht neuer Therapieverfahren und einer zunehmend früheren Diagnosestellung wird der Okuda-Score auch in der Literatur als veraltet betrachtet. Als Ursache wird ein zu hoher Cut-off-Wert des Bilirubins ( $>3\text{mg/dl}$ ) und die fehlende Inkorporation bedeutender Tumorparameter diskutiert. Insbesondere bei Patienten in einem frühen Tumorstadium zeigt der Okuda-Score eine mangelnde diskriminative Fähigkeit [151, 159].

Die **TNM-Klassifikation** nahm in der Rangliste nach AIC und c-Index den letzten Platz ein und erzielte damit ein übereinstimmendes Ergebnis mit Huitzil-Melendez et al. [164]. Gründe für die mangelnde prognostische Güte bei HCC sind unter anderem in der fehlenden Beachtung der hepatischen Funktion als bedeutender Prognosefaktor sowie in der möglicherweise fehlerbehafteten Festlegung des Klassifikationsstatus aufgrund der erschwerten Bestimmung des korrekten Lymphknotenstatus zu suchen. Als potentiell geeignetes Stagingmodell wurde die TNM-Klassifikation vornehmlich im Rahmen chirurgisch-kurativer Therapieverfahren diskutiert, während in TACE-spezifischen Studien eine mangelnde prognostische Aussagekraft festgestellt wurde [7, 152, 202].

Zur Stratifizierung eines SIRT-Kollektivs eignet sich folglich weder der Okuda-Score noch die TNM-Klassifikation.

### 5.2.2.8 M-SIRT4-Score vs. M-TACE-Score

Der **M-SIRT4-Score** zeigte sich im vorliegenden Kollektiv mit einem c-Index von 0.739 und einem AIC von 311 bezüglich der Vorhersagefähigkeit erwartungsgemäß gegenüber den anderen untersuchten Stagingssystemen, darunter auch dem M-TACE-Score (c-Index 0.679, AIC 337), überlegen.

Bei den an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Klinikum der Universität München Campus Großhadern entwickelten Stagingssystemen M-SIRT4- und M-TACE-Score handelt es sich jeweils um spezifische Modelle, die das Ziel verfolgen, der ausgeprägten Heterogenität des Krankheitsbildes Rechnung zu tragen und innerhalb der verschiedenen HCC-Subgruppen eine präzisere Prognoseabschätzung zu ermöglichen. So erfolgte die Entwicklung der Münchner Stagingssysteme in HCC-Kollektiven, die sich nicht für einen kurativen Therapieansatz, sondern vielmehr für lokoregionale interventionelle Verfahren eigneten. Diese Subgruppe repräsentiert einen großen Anteil der HCC-Erkrankten ohne bislang über ein geeignetes Stagingmodell zu verfügen. Trotz der Entwicklung in einem fortgeschrittenen HCC-Kollektiv unterscheiden sich die zwei Stagingssysteme in den inkorporierten Prognosefaktoren, wobei allerdings beide sowohl tumorspezifische als auch durch die hepatische Funktion beeinflusste Faktoren berücksichtigen.

Der M-SIRT4-Score setzt sich aus den drei laborchemischen Parametern **AFP**, **Albumin** und **alkalische Phosphatase** zusammen und ermöglicht, sogar am Patientenbett, durch eine schlichte Addition der vergebenen Punktzahl eine einfache klinische Anwendbarkeit.

Der **M-TACE-Score** wurde in einem First-Line-TACE-Kollektiv konstruiert und umfasst neben Parametern der klinischen Chemie (**AFP**, **Bilirubin**, **CRP**, **Kreatinin** und **INR**) auch die **Tumorausdehnung**. Zur Einteilung in die Score-Stadien müssen bildgebende Verfahren herangezogen werden mit dem Resultat einer größeren Komplexität bei der Auswertung des Scores. In der Rangliste der etablierten und neuen HCC-Stagingssysteme rangierte der M-TACE-Score (c-Index 0.679, AIC 337) nach M-SIRT- und HAP-Score auf dem dritten Platz und zeigte somit auch in dem SIRT-Kollektiv gute prognostische Fähigkeiten.

Eine Gegenüberstellung der **Patientenkollektive** ergab im SIRT-Kollektiv einen höheren Prozentsatz an Patienten in einem fortgeschrittenen HCC-Stadium als im TACE-Kollektiv (BCLC-C 59.7% vs. 41.9%, Gesamtüberleben 13.0 vs. 16.9 Monate). Hinsichtlich der Leberfunktion wurden im SIRT-Kollektiv 68.1% der Patienten, im TACE-Kollektiv hingegen 83.9% der Patienten mit einer Leberzirrhose diagnostiziert, wobei sich 55.6% der SIRT-Patienten und 46.2% der TACE-Patienten im Child-Pugh-Stadium A befanden [9, 10].

In beiden Prognosemodellen erfolgt die Berücksichtigung des **AFP** als tumorspezifischer Prädiktor, mit einem medianen Wert von 41.15ng/ml bzw. 44.90ng/ml im SIRT- bzw. TACE-Kollektiv [9, 10].

Die prognostisch bedeutende Leberfunktion wird in den beiden Münchner Stagingssystemen jeweils mittels laborchemischer Parameter berücksichtigt. So inkorporiert der M-SIRT4-Score Albumin und alkalische Phosphatase, während der M-TACE-Score Bilirubin und INR heranzieht.

Mit einem Median von 3.9g/dl im SIRT-Kollektiv und 3.80g/dl im TACE-Kollektiv liegen weitestgehend vergleichbare Albuminwerte vor. Darüber hinaus erwies sich **Albumin** jeweils als univariat signifikant und zeigte eine kürzere Überlebenszeit mit Abnahme des Laborwertes. In der multivariaten Analyse bestätigte sich im TACE-Kollektiv von op den Winkel et al. Albumin jedoch nicht als Prognosefaktor, wohingegen in der vorliegenden Arbeit ein multivariat signifikanter Einfluss auf die Lebenserwartung aufgezeigt werden konnte und Albumin somit in den M-SIRT4-Score integriert wurde [9, 10].

Die **alkalische Phosphatase** lag mit ihrem Median sowohl in der vorliegenden, als auch in der Studie von op den Winkel et al. im pathologischen Bereich (159U/l vs. 146.5U/l, Referenzbereich  $\leq 135$ U/l). Ähnlich zu Albumin ergab sich in beiden Kollektiven für die AP eine univariate Signifikanz. Einer multivariaten Analyse hielt die AP jedoch nur im SIRT-Kollektiv stand.

Eine genauere Betrachtung des **Bilirubins** ließ lediglich im Kollektiv von op den Winkel et al. einen pathologischen Medianwert erkennen (1.3mg/dl vs. 0.88mg/dl,

Referenzbereich  $\leq 1.0 \text{ mg/dl}$ ) und zeigte im TACE-Kollektiv, nicht allerdings im SIRT-Kollektiv, eine multivariate Signifikanz [9, 10].

Das **C-reaktive Protein** besitzt eine mehrfach dokumentierte prognostische Relevanz, ist in den untersuchten Stagingssystemen allerdings lediglich in den kürzlich publizierten M-TACE- und STATE-Score sowie in dem von Weng et al. neu entwickelten SIRT-spezifischen Stagingssystem inkorporiert [8-10, 186, 203, 204]. Mögliche Erklärungsversuche für den Einfluss des CRPs auf das Überleben beziehen sich auf die potentielle Produktion des CRPs durch gesunde und maligne entartete Hepatozyten sowie auf eine mögliche Erhöhung des CRPs im Rahmen einer zugrundeliegenden Leberzirrhose [203, 205, 206]. In dem vorliegenden SIRT-Kollektiv konnte mit steigendem CRP ein Abfall der Überlebenszeiten, mit einem p-Wert von 0.058 allerdings keine statistische Signifikanz erbracht werden.

**Kreatinin** findet im M-TACE-Score sowie in dem bei Lebertransplantation angewandten MELD-Score Beachtung. Der Einfluss des Kreatinins auf die Lebenserwartung bei HCC ist nicht abschließend geklärt [9, 10, 207]. Im vorliegenden SIRT-Kollektiv sowie bei Weng et al. konnte kein Einfluss auf die Überlebenszeit ermittelt werden ( $p=0.368$  bzw.  $p=0.897$ ) [186].

Der hepatische Syntheseparameter **Quick** bzw. die **INR**, als standardisierter Quick-Wert, ermöglichen eine Aussage zur Funktionsfähigkeit der Leber und werden dementsprechend in einer Vielzahl an HCC-Studien als unabhängige Überlebenszeitindikatoren beschrieben, sowie in dem Child-Pugh-Score und dem M-TACE-Score berücksichtigt [7, 17, 208, 209]. Im TACE-Kollektiv betrug der Quick-Wert im Median 80.0%, während im vorliegenden SIRT-Kollektiv ein medianer Quick von 87.5% dokumentiert wurde und sich als nicht signifikant erwies ( $p=0.948$ ). Auch Weng et al. dokumentierten für ihr SIRT-Kollektiv lediglich eine univariate Signifikanz [186].

Mit der **BCLC-Tumorausdehnung** beachtet der M-TACE-Score Tumoreigenschaften, die mittels Bildgebung erhoben werden und für die Llovet et al. bereits 1999 bei der Entwicklung der BCLC-Klassifikation einen Einfluss auf die Lebenserwartung dokumentierten [4, 9, 10]. Im SIRT-Kollektiv ergab sich dagegen für die BCLC-Tumorausdehnung keine prognostische Signifikanz ( $p=0.694$ ). Bisher publizierte,

größere SIRT-Studien analysierten lediglich den BCLC-Score, nicht allerdings die BCLC-Tumorausdehnung [16, 17].

### 5.2.3 Konstruktion des Munich-SIRT-Scores

Die SIRT stellt bisher eine etablierte, jedoch aufgrund mangelnder Evidenz noch nicht in Leitlinien empfohlene Therapieoption des HCCs dar. Neuere Studien zur Radioembolisation formulieren allerdings SIRT als mögliche Therapie für Patienten in einem intermediären HCC-Stadium (BCLC-B) mit guter Leberfunktion, in dem aktuell nach BCLC-Klassifikation TACE als Standardtherapieempfehlung gilt. Darüber hinaus erzielt die SIRT vielversprechende Überlebensraten bei Patienten, die sich nicht für eine TACE eignen oder eine Pfortaderthrombose aufweisen und somit in ein BCLC-Stadium C fallen, für welches bisher die Therapieempfehlung zu Sorafenib besteht [17, 90, 183].

Der zur Einteilung des HCCs nach Leitlinien zu priorisierende BCLC-Score unterscheidet ein äußerst heterogenes, unselektiertes HCC-Kollektiv in vier prognostische Stadien: frühes, intermediäres, fortgeschrittenes HCC und Endstadium des HCCs. Bei dem Studienkollektiv des M-SIRT4-Scores handelte es sich allerdings bereits um eine vorselektierte Subgruppe des HCCs. Die Sinnhaftigkeit der Unterteilung einer solchen klar definierten HCC-Untergruppe in vier verschiedene Prognosestadien muss kritisch hinterfragt werden. Daher wurde in einem weiteren Schritt zur Optimierung der klinischen Praktikabilität durch eine alternative Zusammenfassung der Einzelpunktgruppen der **Munich-SIRT-Score (M-SIRT-Score)** entwickelt, welcher die gebräuchliche Stratifizierung in ein frühes (Stadium I), intermediäres (Stadium II) und spätes Tumorstadium (Stadium III) erlaubt. Diese Stadien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer medianen Überlebenszeit signifikant voneinander. So lebten Patienten im M-SIRT-Stadium I mit 38.9 Monate deutlich länger als Patienten im Stadium II, die mit 14.6 Monaten eine typische mediane Lebenserwartung für Patienten unter SIRT aufzeigten. Ein kürzeres Überleben besaßen Patienten im Stadium III (7.7 Monate). Die Reduzierung der Stadien-Anzahl bedingt allerdings die Akzeptanz einer etwas geringeren prognostischen Güte. Der c-Index des M-SIRTs entsprach mit 0.711 dem c-Index des zweitplatzierten HAP-Scores. Dass der M-SIRT-Score dennoch eine bessere

prognostische Güte als der HAP-Score aufweist, wurde durch den besseren AIC (318 vs. 329) dokumentiert. Somit zeigte der M-SIRT-Score eine sehr gute prognostische Fähigkeit im vorliegenden Patientenkollektiv. Ob er sich auch extern gegenüber dem HAP-Score, der in einem TACE-Kollektiv entwickelt wurde und vier prognostische Stadien (geringes, mittleres, hohes und sehr hohes Mortalitätsrisiko) unterscheidet, als überlegen präsentieren kann, muss zukünftig kritisch evaluiert werden. Eine erste, jedoch lediglich interne Validierung des M-SIRT-Score lieferte das Bootstrap-Resampling-Verfahren, das bei 200 Wiederholungen mit einem medianen c-Index von 0.712 die prognostische Güte bekräftigte und damit die Rechtfertigung für eine Weiterentwicklung dieses Staging-Systems erbrachte. Zukünftig muss evaluiert werden, ob neben der Differenzierung prognostischer Gruppen auch eine Anwendung des M-SIRT-Scores als Entscheidungshilfe bei der Wahl einer geeigneten Therapie möglich sein soll.

Einen in Anlehnung an den BCLC-Score entwickelten Therapiealgorithmus basierend auf dem M-SIRT-Score könnte die Abbildung 21 wiedergeben. Zu beachten ist dabei allerdings, dass ein solches Schema nicht bindend ist, sondern lediglich die individuelle Therapieentscheidung supportiv ergänzen soll.

Bislang ist SIRT als Therapieoption für HCC nicht in den europäischen und amerikanischen Leitlinien aufgenommen. Weitere Studien sind nötig, um die Indikation für SIRT klar zu definieren. Die Sicherheit dieses Therapieverfahrens wurde dagegen in einer Vielzahl von Arbeiten bereits belegt [139-141].

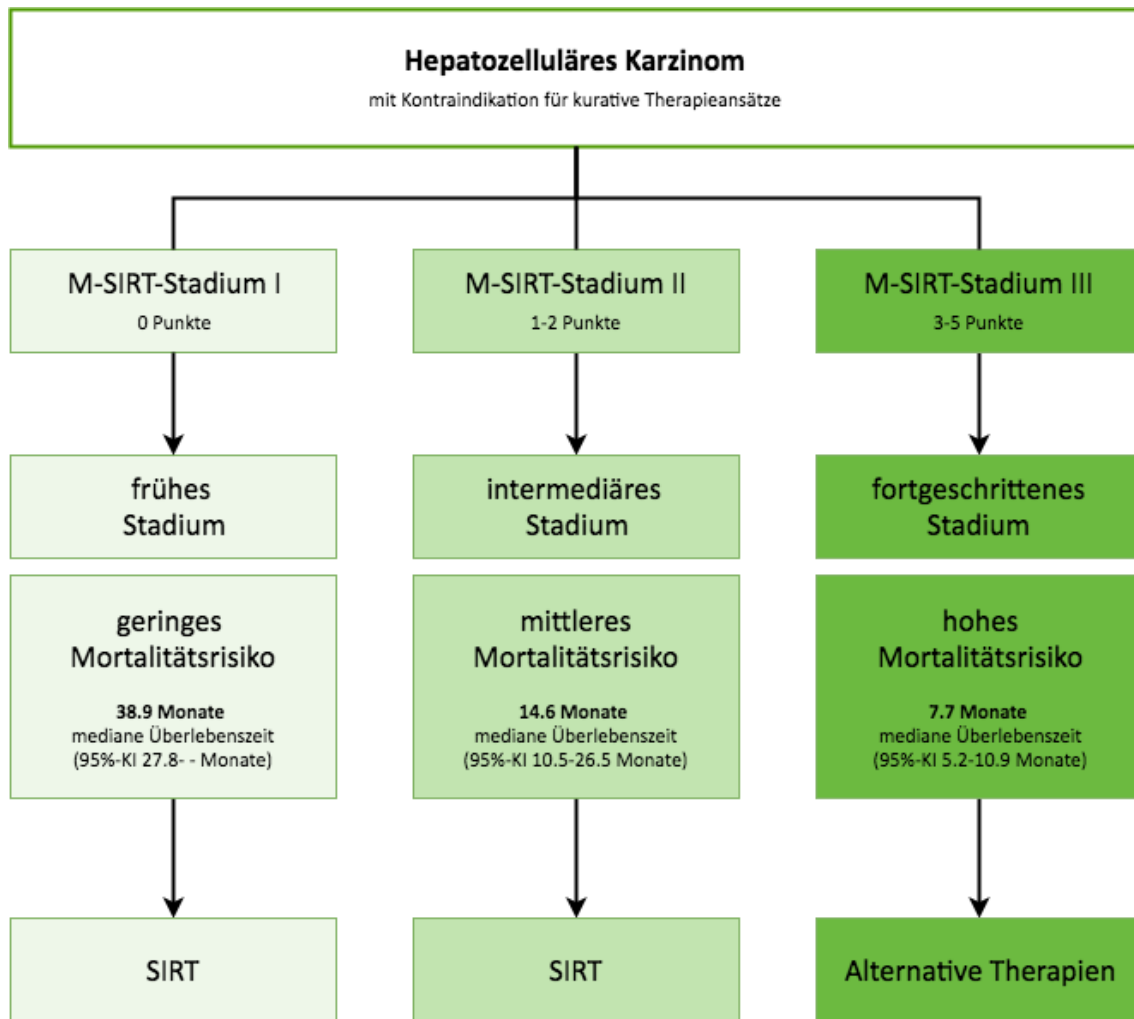


Abbildung 21: M-SIRT-Therapiealgorithmus

#### 5.2.4 Ausblick externe und prospektive Validierung

Zusammenfassend handelt es sich bei dem M-SIRT-Score um ein einfaches Stagingssystem spezifisch für HCC-Patienten, die für SIRT evaluiert werden sollen. Er umfasst drei in der Praxis gebräuchliche Laborparameter und beweist im vorliegenden Kollektiv trotz des gering reduzierten c-Index (0.711 vs. 0.739) im Vergleich zum M-SIRT4-Score eine hervorragende prognostische Güte. Dennoch ist aufgrund seines größeren klinischen Anwendungspotentials eine Weiterentwicklung des M-SIRT-Scores statt des M-SIRT4-Scores geplant. Um allerdings eine statistisch fundierte Aussage bezüglich der klinischen Relevanz tätigen zu können, bedarf es zunächst einer externen Validierung [210]. Bestätigt sich dabei die Überlegenheit des Scores, ist weiterführend eine prospektive Analyse des M-SIRT-Scores in größeren Kollektiven indiziert, um dessen Stellenwert unter den bislang etablierten Stagingmodellen zu ermitteln. Zukünftig stattfindende Validierungen müssen folglich zeigen, ob sich der M-SIRT als Prognosemodell bei HCC vor SIRT eignet und somit im Rahmen des Managements und der Therapieevaluation im klinischen Alltag Einzug halten kann. Als Beispiel für das geplante Vorgehen ist der M-TACE-Score zu nennen, der 2013 ebenfalls an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Klinikum der Universität München entwickelt wurde und bereits in einem Frankfurter Kollektiv seine prognostischen Fähigkeiten bewiesen hat [9, 10].



### 5.3 Limitation

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, mono-zentrische Studie, die somit hinsichtlich vieler erhobener Parameter den charakteristischen Vorbehalten unterliegt. Zu nennen sind hierbei aufgrund der jeweils subjektiv stattfindenden und zum Teil nachträglichen Erhebung der ECOG-Performance-Status und die hepatische Enzephalopathie. Die fehlende histologische Sicherung der verdächtigen Lymphknoten bei einer Größe  $>1\text{cm}$  sowie eine vorwiegend rein bildgebende Beurteilung der Pfortaderinfiltration führen zu weiteren Limitationen. Eine Analyse der INR war bei unzureichender Datenlage nicht möglich, stattdessen wurde der Quick-Wert herangezogen. Das SIRT-Kollektiv wurde vorab keiner Selektion unterzogen, sodass der potentielle Einfluss bereits präinterventionell durchgeführter Therapien auf die Überlebenszeit nicht evaluiert werden konnte. Eine weitere bedeutende Limitation stellt die Größe ( $n=72$ ) des Kollektivs dar, die zu anderen Studien (Sangro et al.  $n=325$  [17], Salem et al.  $n=291$  [16]) vergleichsweise klein ist und eine reduzierte Aussagekraft bedingt. Dabei ist in kleinen Studien vor allem die Überlebenszeit als Outcome kritisch zu betrachten. Andere westliche Single-Center-Studien unterliegen allerdings ebenfalls diesem limitierenden Faktor [182, 183]. Kleine Fallzahlen sind unter anderem durch den noch unklaren Stellenwert der SIRT unter den Therapiemöglichkeiten des HCCs bedingt. Zudem ist SIRT als neueres minimal-invasives und interventionelles Therapieverfahren bis dato nur an spezialisierten Zentren verfügbar. Der M-SIRT4-Score bzw. M-SIRT-Score wurde in einem spezifischen SIRT-Kollektiv eines einzelnen Zentrums entwickelt und funktioniert hinsichtlich der Signifikanzanalysen bei der Anwendung auf dasselbige Kollektiv dementsprechend gut. Eine objektive Evaluierung der in dem vorliegenden Kollektiv ermittelten unabhängigen Prognosefaktoren sowie der prognostischen Aussagefähigkeit des neuen Stagingystems bedarf einer externen Validierung, die im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde, sondern Gegenstand weiterer Bemühungen der Arbeitsgruppe sein wird. Ebenfalls ist eine prospektive Validierung des Scores in einem größeren internen sowie externen Patientenkollektiv geplant.

## 6 Zusammenfassung

### EINLEITUNG UND ZIELE

Die Selektive Interne Radioembolisation (SIRT) gewinnt bei der lokalen Therapie des hepatozellulären Karzinoms zunehmend an Bedeutung. Bislang ist jedoch nicht untersucht worden, ob die in den etablierten HCC-Stagingsystemen wie BCLC enthaltenen Prognoseparameter ebenso bei SIRT-Patienten von Bedeutung sind. In den vergangenen Jahren wurde die Entwicklung von therapiespezifischen HCC-Scores gefordert. Diese können ein wichtiges Instrument bei der Therapieevaluation darstellen und das Patientenmanagement erleichtern. Für die transarterielle Chemoembolisation (TACE) wurden bereits therapiespezifische Stagingsysteme wie der STATE-, HAP- und M-TACE-Score entwickelt. In der vorliegenden Arbeit sollte nach eingehender Analyse eines SIRT-Kollektivs ein entsprechender Score auch für SIRT-Patienten konstruiert werden.

### METHODIK

Hierzu wurden nach retrospektiver Analyse von 72 am Klinikum der Universität München behandelten SIRT-Patienten mittels COX-Regression die multivariat signifikanten Prognosefaktoren identifiziert und darauf basierend der Munich-SIRT-Score (M-SIRT) konstruiert. In einem weiteren Schritt wurden auf dieses Kollektiv 10 HCC-Stagingsysteme angewendet (BCLC, CLIP, GETCH, JIS, Okuda, Child-Pugh, TNM, M-TACE, HAP, STATE). Zur Wertung der prognostischen Güte wurden der concordance Index (c-Index) und Akaike Informationskriterium (AIC) berechnet und eine Rangfolge erstellt. Eine interne Validierung erfolgte mittels Bootstrap-Resampling-Verfahrens.

### ERGEBNISSE

Das untersuchte SIRT-Kollektiv (n=72) zeigte die typischen Charakteristika westlicher HCC-Kollektive. Die Lebenserwartung betrug im Median 13.0 Monate (95%-KI: 9.9-21.9 Monate).

In der univariaten Analyse wiesen die drei laborchemischen Parameter Albumin (p=0.007), Alkalische Phosphatase (AP) (p=0.0002) und GOT (p=0.037) sowie der

Tumormarker AFP ( $p=0.034$ ) und der klinische Parameter Aszites ( $p=0.004$ ) eine signifikante Assoziation mit der Prognose auf. Das Vorliegen einer Pfortaderthrombose (11.2 mit Pfortaderthrombose vs. 13.1 Monate ohne Pfortaderthrombose) hatte keinen Einfluss auf das Überleben ( $p=0.338$ ). Patienten, die eine SIRT als First-Line-Therapie erhielten, lebten nicht signifikant länger als Patienten mit Vortherapie (13.2 vs. 10.9 Monate,  $p=0.285$ ). Als multivariat signifikant erwiesen sich lediglich die drei laborchemischen Parameter AFP, Albumin und Alkalische Phosphatase.

Im Rahmen der **Validierung von etablierten HCC-Stagingsystemen** konnte für alle untersuchten Scores eine Monotonizität der Stadien nachgewiesen werden. Patienten in einem besseren Stadium wiesen im Vergleich zu schlechteren Stadien ein tendenziell höheres medianes Überleben auf. Diese Überlebensunterschiede waren jedoch, insbesondere bei Stagingsystemen mit vielen Stadien, nicht immer signifikant. Die einzigen Scores, bei denen in allen Stadien bei Anwendung auf das SIRT-Kollektiv signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten vorlagen, waren die TACE-spezifischen Scores STATE und M-TACE. Im Gesamten betrachtet wiesen alle Stagingsysteme bis auf BCLC ( $p=0.254$ ), Okuda ( $p=0.618$ ) und TNM ( $p=0.393$ ) eine signifikante prognostische Bedeutung auf.

Bei dem **Munich-SIRT-Score** handelt es sich um einen einfach anzuwendenden Punktescore, der die drei laborchemischen Parameter AFP ( $p=0.0045$ , Hazard-Ratio 2.38, Koeffizient 0.867), Albumin ( $p<0.0001$ , Hazard-Ratio 5.87, Koeffizient 1.769) und die Alkalische Phosphatase ( $p<0.0001$ , Hazard-Ratio 8.38, Koeffizient 2.125) umfasst und entsprechend der Gesamtpunktzahl drei Patientengruppen mit signifikant unterschiedlichem Überleben definiert (M-SIRT-Score  $p<0.0001$ , Stadium I vs. II:  $p=0.003$ , Stadium II vs. III:  $p<0.0001$ ). Patienten mit 0 M-SIRT-Punkten hatten ein *geringes Mortalitätsrisiko* mit einem medianen Überleben von 38.9 Monaten (Stadium I). Im Stadium II mit *mittlerem Mortalitätsrisiko* (1-2 Punkte) lag das mediane Überleben bei 14.6 Monaten, während SIRT-Patienten im Stadium III (*hohes Mortalitätsrisiko*, 3-5 Punkte) lediglich ein medianes Überleben von 7.7 Monaten aufwiesen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug in den Stadien I, II und III 92.9%, 62.6% und 27.6%. Hinsichtlich der **prognostischen Güte** zeigte sich der M-SIRT mit einem AIC von 318 und einem c-Index von 0.711 den anderen Scores insgesamt überlegen. Der in einem TACE-Kollektiv

entwickelte HAP-Score wies zwar einen gleichwertigen c-index, jedoch einen schlechteren AIC (329) auf und belegte damit den zweiten Platz. Auf Platz 3 lag mit dem M-TACE (c-index 0.679, AIC 337) ebenfalls ein therapiespezifisches Stagingssystem. Auf Seiten der etablierten nicht-therapiespezifischen HCC-Stagingsysteme konnte der CLIP-Score auf Platz 4 überzeugen (c-index 0.617, AIC 340). BCLC gehörte dagegen zu den Scores mit der geringsten prognostischen Güte (c-index 0.561, AIC 348). Das Bootstrap-Resampling-Verfahren bestätigte die gute Anwendbarkeit des M-SIRT-Scores auf das SIRT-Kollektiv (c-index 0.712) im Sinne einer erfolgreichen internen Validierung.

#### SCHLUSSFOLGERUNG

M-SIRT ist den etablierten Stagingssystemen bezüglich der Prognosegüte insgesamt überlegen. Auffällig ist, dass es sich bei dem zweit- (HAP) und drittplatzierten Score (M-TACE) um TACE-spezifische Prognosemodelle handelt. Diese Beobachtung suggeriert, dass für die SIRT, die im Kontext der palliativen lokalen HCC-Therapie zum Teil mit der etablierten TACE konkurriert, ähnliche Faktoren prognoserelevant sind.

Bestätigen sich die positiven Ergebnisse bezüglich der Prognosegüte von M-SIRT in der laufenden externen und prospektiven Validierung, kann M-SIRT nicht nur zur Prognoseabschätzung von SIRT-Patienten, sondern auch bei der **Therapieallokation** im Rahmen von interdisziplinären Tumorboards ein wertvolles Instrument sein. Patienten im Stadium II weisen mit einem medianen Überleben von 14.6 Monaten eine für die lokale palliative HCC-Therapie relativ typische Prognose auf. Patienten im Stadium I können die SIRT mit einer vermutlich überdurchschnittlich guten Prognose erhalten. Auf der anderen Seite müssen Patienten im Stadium III unter Berücksichtigung des in der vorliegenden Studie ermittelten schlechten medianen Überlebens als nicht optimale SIRT-Kandidaten angesehen werden, sodass alternative Therapieverfahren diskutiert werden sollten.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AASLD	American Association for the Study of the Liver Diseases
AFP	Alpha-Feto-Protein
AIC	Akaike-Information-Criterion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCLC	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care
c-Index	Concordance index
CLIP	The Cancer of the Liver Italian Program
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GBq	Giga-Becquerel (Physikalische Größe)
GETCH	Groupe D'Etude et du Traitement du Carcinome Hépatocellulaire
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Gamma-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray (Physikalische Größe)
HAP	Hepatoma arterial-embolisation prognostic
HBV	Hepatitis-B-Virus

---

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
INR	International Normalized Ratio
JIS	Japan Integrated Staging
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KUM	Klinikum der Universität München
LCSGJ	Liver Cancer Study Group of Japan
LDH	Laktatdehydrogenase
LTX	Lebertransplantation
LZ	Leberzirrhose
MBq	Mega-Becquerel (Physikalische Größe)
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
mHAP	modified Hepatoma arterial-embolisation prognostic
MRT	Magnetresonanztomografie
M-SIRT/M-SIRT4	Munich-SIRT/Munich-SIRT4
M-TACE	Munich-TACE
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PEI	Perkutane Alkoholinjektion
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PST	Performance-Status-Test
RFA	Radiofrequenzablation
SHARP	Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
STATE	Selection for transarterial chemoembolization treatment score
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
UICC	International Union Against Cancer

## 8 Literaturverzeichnis

1. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **56**(4): p. 908-43.
2. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.* Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
3. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view.* J Clin Gastroenterol, 2002. **35**(5 Suppl 2): p. S72-8.
4. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.* Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
5. Chevret, S., et al., *A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire.* J Hepatol, 1999. **31**(1): p. 133-41.
6. Okuda, K., et al., *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients.* Cancer, 1985. **56**(4): p. 918-28.
7. Georgiades, C.S., et al., *Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization.* J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(10): p. 1619-24.
8. Huckle, F., et al., *How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2014. **61**(6): p. 1287-96.
9. Op den Winkel, M., et al., *Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: development and external validation of the Munich-TACE score.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017.
10. Winkel, P.o.d., *Transarterielle Chemoembolisation des Hepatozellulären Karzinoms.* 2015.
11. Kadalayil, L., et al., *A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer.* Ann Oncol, 2013. **24**(10): p. 2565-70.
12. Wittekind, C. and I.U.a. Cancer, *TNM-Klassifikation maligner Tumoren.* 2010: Springer.
13. Kudo, M., H. Chung, and Y. Osaki, *Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score).* J Gastroenterol, 2003. **38**(3): p. 207-15.
14. *A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators.* Hepatology, 1998. **28**(3): p. 751-5.
15. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma.* Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
16. Salem, R., et al., *Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes.* Gastroenterology, 2010. **138**(1): p. 52-64.
17. Sangro, B., et al., *Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation.* Hepatology, 2011. **54**(3): p. 868-78.

18. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis*. Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
19. Nordenstedt, H., D.L. White, and H.B. El-Serag, *The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma*. Dig Liver Dis, 2010. **42 Suppl 3**: p. S206-14.
20. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
21. Parkin, D.M., et al., *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(2): p. 74-108.
22. Beasley, R.P., *Rocks along the road to the control of HBV and HCC*. Ann Epidemiol, 2009. **19**(4): p. 231-4.
23. Bruix, J., et al., *Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis*. Lancet, 1989. **2**(8670): p. 1004-6.
24. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S74-83.
25. Kanwal, F., et al., *Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Gastroenterology, 2011. **140**(4): p. 1182-1188 e1.
26. Kirchner, G., et al., *Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany*. Int J Clin Exp Med, 2010. **3**(2): p. 169-79.
27. Jamal, M.M., Z. Saadi, and T.R. Morgan, *Alcohol and hepatitis C*. Dig Dis, 2005. **23**(3-4): p. 285-96.
28. Sun, C.A., et al., *Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(8): p. 674-82.
29. Wang, L.Y., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan*. Cancer Causes Control, 2003. **14**(3): p. 241-50.
30. El-Serag, H.B. and A.C. Mason, *Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States*. Arch Intern Med, 2000. **160**(21): p. 3227-30.
31. Sherman, M., *Epidemiology of hepatocellular carcinoma*. Oncology, 2010. **78 Suppl 1**: p. 7-10.
32. Bosetti, C., et al., *Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004*. Hepatology, 2008. **48**(1): p. 137-45.
33. Hassan, M.M., et al., *Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus*. Hepatology, 2002. **36**(5): p. 1206-13.
34. Hucke, F., et al., *Clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma in Austria - is there a need for a structured screening program?* Wien Klin Wochenschr, 2011. **123**(17-18): p. 542-51.
35. Yang, J.D., et al., *Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. **9**(7): p. 617-23.e1.
36. Marrero, J.A., et al., *Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 707-16.
37. Welzel, T.M., et al., *Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database*. Hepatology, 2011. **54**(2): p. 463-71.



38. Ting, C.T., et al., *Diabetes worsens the surgical outcomes in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma*. Tohoku J Exp Med, 2012. **227**(1): p. 73-81.
39. Davila, J.A., et al., *Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study*. Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. 1372-80.
40. Wang, B.E., et al., *Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries*. J Med Virol, 2002. **67**(3): p. 394-400.
41. op den Winkel, M., et al., *Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. Validation and ranking of established staging-systems in a large western HCC-cohort*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e45066.
42. Poon, D., et al., *Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1111-8.
43. Unsal, H., et al., *Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(2): p. 822-6.
44. Gomaa, A.I., et al., *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(27): p. 4300-8.
45. Bressac, B., et al., *Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa*. Nature, 1991. **350**(6317): p. 429-31.
46. Dohmen, K., et al., *Comparison of the clinical characteristics among hepatocellular carcinoma of hepatitis B, hepatitis C and non-B non-C patients*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(54): p. 2022-7.
47. Rabe, C., et al., *Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2001. **7**(2): p. 208-15.
48. Lok, A.S., et al., *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease*. Gastroenterology, 2009. **136**(1): p. 138-48.
49. Pinzani, M., M. Rosselli, and M. Zuckermann, *Liver cirrhosis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(2): p. 281-90.
50. Yeh, J.L., et al., *Clinical predictors of large esophagogastric varices in patients with hepatocellular carcinoma*. Dig Dis Sci, 2002. **47**(4): p. 723-9.
51. Srivastava, D.N., et al., *Gastrointestinal hemorrhage in hepatocellular carcinoma: management with transhepatic arterioembolization*. Abdom Imaging, 2000. **25**(4): p. 380-4.
52. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. **53**(3): p. 1020-2.
53. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 1208-36.
54. Perz, J.F., et al., *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide*. J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 529-38.
55. Chen, C.J., et al., *Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level*. Jama, 2006. **295**(1): p. 65-73.
56. Lee, C., et al., *Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2006. **332**(7537): p. 328-36.
57. Sung, J.J., et al., *Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(9): p. 1067-77.

58. Kern, M.A., et al., *[Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma: new therapeutic approaches and predictive pathology]*. Pathologe, 2007. **28**(4): p. 261-8.
59. Benvegna, L., et al., *Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study*. Cancer, 1994. **74**(9): p. 2442-8.
60. Donato, F., P. Boffetta, and M. Puoti, *A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma*. Int J Cancer, 1998. **75**(3): p. 347-54.
61. Chang, M.H., et al., *Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(19): p. 1348-55.
62. Fattovich, G., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S35-50.
63. Schoniger-Hekele, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000. **12**(8): p. 941-8.
64. Marrero, J.A., et al., *NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States*. Hepatology, 2002. **36**(6): p. 1349-54.
65. Starley, B.Q., C.J. Calcagno, and S.A. Harrison, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection*. Hepatology, 2010. **51**(5): p. 1820-32.
66. Davila, J.A., *Diabetes and hepatocellular carcinoma: what role does diabetes have in the presence of other known risk factors?* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(3): p. 632-4.
67. Streetz, K.L.T., Frank, *Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) – Ursachen, Diagnostik und Therapie*. Gastroenterologie up2date, 2010. **6**(03): p. 173-188.
68. Ertle, J., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis*. Int J Cancer, 2011. **128**(10): p. 2436-43.
69. Kew, M.C., *Prevention of hepatocellular carcinoma*. Ann Hepatol, 2010. **9**(2): p. 120-32.
70. Leong, T.Y. and A.S. Leong, *Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005. **7**(1): p. 5-15.
71. Niederau, C., et al., *Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis*. N Engl J Med, 1985. **313**(20): p. 1256-62.
72. Strohmeyer, G., C. Niederau, and W. Stremmel, *Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients*. Ann N Y Acad Sci, 1988. **526**: p. 245-57.
73. Bruix, J., et al., *Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma*. Dig Dis Sci, 1990. **35**(6): p. 681-5.
74. Schacherer, D., J. Schoelmerich, and I. Zuber-Jerger, *[The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma]*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(10): p. 1067-74.
75. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
76. Greten, T.F., *Diagnose und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms, Leitlinienprogramm Onkologie*. 2013.

77. Yuen, M.F. and C.L. Lai, *Screening for hepatocellular carcinoma: survival benefit and cost-effectiveness*. Ann Oncol, 2003. **14**(10): p. 1463-7.
78. Bruix, J., et al., *New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma*. Oncogene, 2006. **25**(27): p. 3848-56.
79. Colombo, M., *Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2009. **29 Suppl 1**: p. 143-7.
80. Lencioni, R., *Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Dig Liver Dis, 2010. **42 Suppl 3**: p. S223-7.
81. Singal, A.G., et al., *Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(5): p. 793-9.
82. Bertino, G., et al., *Hepatocellular carcinoma serum markers*. Semin Oncol, 2012. **39**(4): p. 410-33.
83. Pleguezuelo, M., et al., *Evidence-based diagnosis and locoregional therapy for hepatocellular carcinoma*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2008. **2**(6): p. 761-84.
84. Willatt, J.M., et al., *MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies*. Radiology, 2008. **247**(2): p. 311-30.
85. Kolligs, F.T., et al., *[Diagnosis and multimodal therapy for hepatocellular carcinoma]*. Z Gastroenterol, 2010. **48**(2): p. 274-88.
86. Burrel, M., et al., *MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation*. Hepatology, 2003. **38**(4): p. 1034-42.
87. Bolog, N., et al., *CT and MR imaging of hepatocellular carcinoma*. J Gastrointestin Liver Dis, 2011. **20**(2): p. 181-9.
88. Di Martino, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR imaging*. Eur Radiol, 2012.
89. Marquardt, J.U., P.R. Galle, and A. Teufel, *Molecular diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma (HCC): an emerging field for advanced technologies*. J Hepatol, 2012. **56**(1): p. 267-75.
90. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2004. **10**(2 Suppl 1): p. S115-20.
91. Forner, A., et al., *Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 61-74.
92. Martins, A., et al., *Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2006. **26**(6): p. 680-7.
93. Shah, S.A., et al., *An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(9): p. 2608-14.
94. Tsuzuki, T., et al., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 511-20.
95. Lang, H., et al., *Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers*. J Am Coll Surg, 2007. **205**(1): p. 27-36.
96. Laurent, C., et al., *Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver*. J Am Coll Surg, 2005. **201**(5): p. 656-62.
97. Wang, Q., et al., *Impact of liver fibrosis on prognosis following liver resection for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma*. Br J Cancer, 2013. **109**(3): p. 573-81.

98. Altekruse, S.F., et al., *Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008*. Hepatology, 2012. **55**(2): p. 476-82.
99. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
100. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list*. Liver Transpl, 2002. **8**(10): p. 873-83.
101. Lencioni, R., et al., *Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation*. Radiology, 2005. **234**(3): p. 961-7.
102. Lencioni, R., et al., *Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved?* Oncologist, 2010. **15 Suppl 4**: p. 42-52.
103. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Targeted therapy for hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009. **6**(7): p. 423-32.
104. Han, K.H., et al., *Asian consensus workshop report: expert consensus guideline for the management of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma in Asia*. Oncology, 2011. **81 Suppl 1**: p. 158-64.
105. Ibrahim, S.M., et al., *Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(11): p. 1664-9.
106. Sangro, B., et al., *Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma*. Expert Opin Pharmacother, 2011. **12**(7): p. 1057-73.
107. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Evolving therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma*. Biologics, 2008. **2**(3): p. 453-62.
108. Spangenberg, H.C., R. Thimme, and H.E. Blum, *Evolving treatments of virus-associated HCC: new targets and drugs*. Front Biosci (Schol Ed), 2010. **2**: p. 439-53.
109. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2008. **48**(4): p. 1312-27.
110. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial*. Eur J Cancer, 2012. **48**(10): p. 1452-65.
111. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 25-34.
112. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
113. Abou-Alfa, G.K., et al., *Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(26): p. 4293-300.
114. Hollebecque, A., et al., *Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(10): p. 1193-201.
115. Llovet, J.M., et al., *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.



116. Marelli, L., et al., *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2007. **30**(1): p. 6-25.
117. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
118. Brown, D.B., et al., *Society of Interventional Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(7 Suppl): p. S317-23.
119. Pentecost, M.J., et al., *Hepatic chemoembolization: safety with portal vein thrombosis*. J Vasc Interv Radiol, 1993. **4**(3): p. 347-51.
120. Georgiades, C.S., et al., *Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(12): p. 1653-9.
121. Luo, J., et al., *Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 413-20.
122. Greten, T.F., et al., *Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients*. Br J Cancer, 2005. **92**(10): p. 1862-8.
123. Xue, T.C., et al., *Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis*. BMC Gastroenterol, 2013. **13**: p. 60.
124. Salem, R., V. Mazzaferro, and B. Sangro, *Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Biological lessons, current challenges, and clinical perspectives*. Hepatology, 2013.
125. Theysohn, J.M., et al., *Hepatic volume changes after lobar selective internal radiation therapy (SIRT) of hepatocellular carcinoma*. Clin Radiol, 2014. **69**(2): p. 172-8.
126. Salem, R., et al., *Technical aspects of radioembolization with 90Y microspheres*. Tech Vasc Interv Radiol, 2007. **10**(1): p. 12-29.
127. Okayasu, I., et al., *Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery*. Am J Clin Pathol, 1988. **90**(5): p. 536-44.
128. *Sirtex- Package Insert*. 2014 [cited 2016 28.06.]; Available from: <http://www.sirtex.com/media/29845/ssl-us-10.pdf>.
129. Sangro, B., M. Inarrairaegui, and J.I. Bilbao, *Radioembolization for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012. **56**(2): p. 464-73.
130. Lau, W.Y., et al., *Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **82**(1): p. 401-7.
131. Lawrence, T.S., et al., *Hepatic toxicity resulting from cancer treatment*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **31**(5): p. 1237-48.
132. Sato, K., et al., *Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006. **29**(4): p. 522-9.
133. Salem, R. and K.G. Thurston, *Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations*. J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(8): p. 1251-78.

134. Duan, H. and M. Hoffmann, [*Selective internal radiotherapy (SIRT) of liver tumors*]. Radiologe, 2015. **55**(1): p. 48-52.
135. Sangro, B., et al., *Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors*. Cancer, 2008. **112**(7): p. 1538-46.
136. Leung, T.W., et al., *Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **33**(4): p. 919-24.
137. Carretero, C., et al., *Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(6): p. 1216-20.
138. Jakobs, T.F., et al., *Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(9): p. 2556-63.
139. Kennedy, A.S., et al., *Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**(2): p. 412-25.
140. Jakobs, T.F., et al., *Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumours treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using (90)Yttrium resin-microspheres*. Eur Radiol, 2007. **17**(5): p. 1320-30.
141. Kolligs, F.T., et al., *Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2015. **35**(6): p. 1715-21.
142. Benson, A.B., 3rd, et al., *NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers*. J Natl Compr Canc Netw, 2009. **7**(4): p. 350-91.
143. Jelic, S. and G.C. Sotiropoulos, *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v59-64.
144. Kulik, L.M., et al., *Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis*. Hepatology, 2008. **47**(1): p. 71-81.
145. Inarrairaegui, M., et al., *Radioembolization with use of yttrium-90 resin microspheres in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis*. J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8): p. 1205-12.
146. Park, H.C., et al., *Consensus for Radiotherapy in Hepatocellular Carcinoma from The 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): Current Practice and Future Clinical Trials*. Liver Cancer, 2016. **5**(3): p. 162-74.
147. Ricke, J., et al., *Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC*. Liver Int, 2015. **35**(2): p. 620-6.
148. *Efficacy Evaluation of TheraSphere in Patients With Inoperable Liver Cancer (STOP-HCC)*. [cited 2017 26.03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01556490>.
149. *Sorafenib and Micro-therapy Guided by Primovist Enhanced MRI in Patients With Inoperable Liver Cancer (SORAMIC)*. [cited 2017 26.03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126645>.
150. Riaz, A., et al., *Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **79**(1): p. 163-71.

151. Marrero, J.A., M. Kudo, and J.P. Bronowicki, *The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma*. *Oncologist*, 2010. **15 Suppl 4**: p. 23-33.
152. Guglielmi, A., et al., *Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response*. *Am J Gastroenterol*, 2008. **103**(3): p. 597-604.
153. Pons, F., M. Varela, and J.M. Llovet, *Staging systems in hepatocellular carcinoma*. *HPB (Oxford)*, 2005. **7**(1): p. 35-41.
154. Hung, H.H., et al., *Fibrosis and AST to platelet ratio index predict post-operative prognosis for solitary small hepatitis B-related hepatocellular carcinoma*. *Hepatol Int*, 2010. **4**(4): p. 691-9.
155. *Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators*. *Hepatology*, 2000. **31**(4): p. 840-5.
156. Llovet, J.M., et al., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power*. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1572-7.
157. Bruix, J. and J.M. Llovet, *Prognostic assessment and evaluation of the benefits of treatment*. *J Clin Gastroenterol*, 2002. **35**(5 Suppl 2): p. S138-42.
158. Colombo, M. and A. Sangiovanni, *The European approach to hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 2002. **49**(43): p. 12-6.
159. Levy, I. and M. Sherman, *Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto*. *Gut*, 2002. **50**(6): p. 881-5.
160. Ueno, S., et al., *Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. Cancer of the Liver Italian Program*. *Hepatology*, 2001. **34**(3): p. 529-34.
161. Cho, Y.K., et al., *Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization*. *Cancer*, 2008. **112**(2): p. 352-61.
162. Camma, C., et al., *Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **28**(1): p. 62-75.
163. Cillo, U., et al., *The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available?* *J Hepatol*, 2004. **40**(1): p. 124-31.
164. Huitzil-Melendez, F.D., et al., *Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis?* *J Clin Oncol*, 2010. **28**(17): p. 2889-95.
165. Kudo, M., et al., *Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score*. *Hepatology*, 2004. **40**(6): p. 1396-405.
166. Minagawa, M., et al., *Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan*. *Ann Surg*, 2007. **245**(6): p. 909-22.
167. Chen, T.W., et al., *Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy*. *Eur J Surg Oncol*, 2007. **33**(4): p. 480-7.
168. Kondo, K., et al., *Comparison of seven prognostic staging systems in patients who undergo hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 2007. **54**(77): p. 1534-8.

169. Nanashima, A., et al., *Comparative study of survival of patients with hepatocellular carcinoma predicted by different staging systems using multivariate analysis*. Eur J Surg Oncol, 2005. **31**(8): p. 882-90.
170. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
171. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies*. J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
172. Curley, S.A., *Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Transarterial embolization, radiotherapy, and radioembolization*, in UpToDate, T.W. Post, Editor. 2017, UpToDate: Waltham, MA.
173. Gospodarowicz, M.K., J.D. Brierley, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*. 2017: Wiley.
174. Greene, F.L. and L.H. Sobin, *The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(3): p. 180-90.
175. Mazzaferro, V., et al., *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 35-43.
176. NIH, N.C.I. *Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0*. 2006 [cited 2016 10.10.]; Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
177. Sieghart, W., et al., *The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2013. **57**(6): p. 2261-73.
178. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. Journal of the American Statistical Association, 1958. **53**(282): p. 457-481.
179. Cox, D.R., *Regression Models and Life-Tables*. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1972. **34**(2): p. 187-220.
180. Akaike, H., *A new look at the statistical model identification*. IEEE Transactions on Automatic Control 1974. **19**(6): p. 716-723.
181. Harrell, F.E., Jr., et al., *Regression modelling strategies for improved prognostic prediction*. Stat Med, 1984. **3**(2): p. 143-52.
182. Mazzaferro, V., et al., *Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study*. Hepatology, 2013. **57**(5): p. 1826-37.
183. Hilgard, P., et al., *Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival*. Hepatology, 2010. **52**(5): p. 1741-9.
184. Giannini, E., et al., *Influence of age on clinical presentation, therapeutic options, and prognosis in anti-HCV positive cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma*. Age Ageing, 2002. **31**(6): p. 457-62.
185. WHO. *Global status report on alcohol and health 2014*. 2014 [cited 2016 31.08.]; Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/).
186. Weng, Z., et al., *A new model to estimate prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after Yttrium-90 radioembolization*. PLoS One, 2013. **8**(12): p. e82225.



187. Salem, R., et al., *Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2011. **140**(2): p. 497-507 e2.
188. Geschwind, J.F., et al., *Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2004. **127**(5 Suppl 1): p. S194-205.
189. Tandon, P. and G. Garcia-Tsao, *Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies*. Liver Int, 2009. **29**(4): p. 502-10.
190. Anderson, F.H., et al., *An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C*. Hepatol Res, 2000. **18**(1): p. 63-71.
191. Tazawa, J., et al., *Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(6): p. 660-5.
192. Choi, H., et al., *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria*. J Clin Oncol, 2007. **25**(13): p. 1753-9.
193. Nomura, F., K. Ohnishi, and Y. Tanabe, *Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients*. Cancer, 1989. **64**(8): p. 1700-7.
194. Leung, T.W., et al., *Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients*. Cancer, 2002. **94**(6): p. 1760-9.
195. Stuart, K.E., A.J. Anand, and R.L. Jenkins, *Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival*. Cancer, 1996. **77**(11): p. 2217-22.
196. Park, Y., et al., *Addition of tumor multiplicity improves the prognostic performance of the hepatoma arterial-embolization prognostic score*. Liver Int, 2016. **36**(1): p. 100-7.
197. Cappelli, A., et al., *Refining prognosis after trans-arterial chemo-embolization for hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2016. **36**(5): p. 729-36.
198. Pinato, D.J., et al., *Validation of the hepatoma arterial embolization prognostic score in European and Asian populations and proposed modification*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(6): p. 1204-8.e2.
199. Pinato, D.J., et al., *Combined sequential use of HAP and ART scores to predict survival outcome and treatment failure following chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a multi-center comparative study*. Oncotarget, 2016.
200. Rekik, S., et al., *The CRP level and STATE score predict survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial embolization*. Dig Liver Dis, 2016. **48**(9): p. 1088-92.
201. Kim, B.K., et al., *Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naïve patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2012. **32**(7): p. 1120-7.
202. Choi, S.B., et al., *The prognosis and survival analysis according to seven staging systems of hepatocellular carcinoma following curative resection*. Hepatogastroenterology, 2008. **55**(88): p. 2140-5.

203. Hashimoto, K., et al., *The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma*. Cancer, 2005. **103**(9): p. 1856-64.
204. Sieghart, W., et al., *A single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long term outcome of patients with hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2012.
205. Lee, F.Y., et al., *Serum C-reactive protein as a serum marker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1989. **63**(8): p. 1567-71.
206. Nozoe, T., et al., *Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus - significance as a tumor marker*. Cancer Lett, 2003. **192**(1): p. 89-95.
207. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-70.
208. Yang, T., et al., *A new staging system for resectable hepatocellular carcinoma: comparison with six existing staging systems in a large Chinese cohort*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(5): p. 739-50.
209. Schoniger-Hekele, M., et al., *Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival*. Gut, 2001. **48**(1): p. 103-9.
210. Justice, A.C., K.E. Covinsky, and J.A. Berlin, *Assessing the generalizability of prognostic information*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 515-24.

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BCLC-Score und Therapiealgorithmus (modifiziert nach EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, 2012 [1]).....	12
Abbildung 2: Art der ersten Behandlung .....	48
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des SIRT-Kollektivs (n=72) .....	52
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Analyse: Aszites.....	54
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Analyse: Alpha-Feto-Protein .....	59
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse: Albumin .....	60
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse: Alkalische Phosphatase .....	61
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase .....	62
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse: BCLC-Score .....	66
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse: CLIP-Score .....	68
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: GETCH-Score.....	69
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Analyse: JIS-Score.....	70
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse: Okuda-Score .....	71
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse: Child-Pugh-Score (*Leberzirrhose).....	73
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analyse: TNM-Klassifikation.....	74
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analyse: M-TACE-Score.....	75
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse: HAP-Score.....	77
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse: STATE-Score .....	78
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse: M-SIRT4-Score .....	81
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse: M-SIRT-Score .....	82
Abbildung 21: M-SIRT-Therapiealgorithmus .....	111

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapieformen des HCCs.....	11
Tabelle 2a: BCLC-Klassifikation (*PST oder Tumorstadium, **PST, Okuda-Score oder Leberfunktion, modifiziert nach Llovet et al., 1999 [4]) .....	20
Tabelle 2b: BCLC-Klassifikation (*PST oder Tumorstadium, **PST, Okuda-Score oder Leberfunktion, modifiziert nach Llovet et al., 1999 [4]) .....	21
Tabelle 3: CLIP-Score (modifiziert nach A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators, Hepatologie 1998 [14]).....	21
Tabelle 4: GETCH-Score (*Upper Limit of Normal Range, modifiziert nach Chevret et al., 1998 [5]) .....	22
Tabelle 5: JIS-Score (modifiziert nach Kudo et al., 2003 [13]).....	23
Tabelle 6: Okuda-Score (modifiziert nach Kudo et al., 2003 [13]) .....	24
Tabelle 7: Child-Pugh-Score (modifiziert nach Steven A Curley et al., 2017 [172]) .....	25
Tabelle 8: TNM-Klassifikation (modifiziert nach Wittekind et al., 2010 [12]) .....	26
Tabelle 9: M-TACE-Score (*BCLC Tumorausdehnung 3 oder 4 positiv, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: multilokulär (>3 Knoten ≤3cm, >1 Knoten ≤5cm), modifiziert nach op den Winkel et al., 2015 [10]) .....	27
Tabelle 10: HAP-Score (modifiziert nach Kadalayil et al., 2013 [11]) .....	28
Tabelle 11: Erhobene Laborparameter mit Referenzbereichen .....	36
Tabelle 12: Überlebensstatus und Vorbehandlungen .....	40
Tabelle 13: Alter (*in Jahren) .....	40
Tabelle 14: Ätiologie .....	41
Tabelle 15: BMI und Diabetes mellitus .....	42
Tabelle 16: Klinische Parameter .....	43
Tabelle 17a: Tumor-assoziierte Parameter (*Knoten) .....	44
Tabelle 17b: Tumor-assoziierte Parameter (*in % des Lebervolumens).....	45
Tabelle 18: Patientenverteilung in den Stagingssystemen (*Leberzirrhose) .....	46
Tabelle 19: Laborparameter (*Perzentile, **Thrombozyten).....	47
Tabelle 20: SIRT-spezifische Parameter .....	49
Tabelle 21: Grund für Therapieabbruch .....	50
Tabelle 22: Univariate Analyse: signifikante Parameter (*eingeteilt in kein, leicht, schwer) .....	50
Tabelle 23: Univariate Analyse der 4 häufigsten Ätiologien (*in Monaten).....	53
Tabelle 24: Univariate Analyse: Aszites (*in Monaten).....	54
Tabelle 25: Univariate Analyse: Pfortaderthrombose (*in Monaten).....	55
Tabelle 26: Univariate Analyse: Anzahl der Tumorknoten (*in Monaten).....	55
Tabelle 27a: Univariate Analyse: Überblick zu den Daten der klinische Chemie (*in Monaten) .....	56
Tabelle 27b: Univariate Analyse: Überblick zu den Daten der klinische Chemie (*in Monaten) .....	57
Tabelle 28: Univariate Analyse: Alpha-Feto-Protein (*in Monaten) .....	58
Tabelle 29: Univariate Analyse: Albumin (*in Monaten) .....	60
Tabelle 30: Univariate Analyse: Alkalische Phosphatase (*in Monaten) .....	61
Tabelle 31: Univariate Analyse: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (*in Monaten) .....	62
Tabelle 32a: Univariate Analyse: SIRT-spezifische Parameter (*in Monaten).....	63
Tabelle 32b: Univariate Analyse: SIRT-spezifische Parameter (*in Monaten) .....	64

Tabelle 33a: Univariate Analyse: Überblick zu den Stagingssysteme (*in Monaten, ** Leberzirrhose) .....	64
Tabelle 33b: Univariate Analyse: Überblick zu den Stagingssysteme (*in Monaten).....	65
Tabelle 34: Univariate Analyse: BCLC-Score (*in Monaten) .....	66
Tabelle 35: Univariate Analyse: CLIP-Score (*in Monaten) .....	67
Tabelle 36: Univariate Analyse: GETCH-Score (*in Monaten).....	69
Tabelle 37: Univariate Analyse: JIS-Score (*in Monaten).....	70
Tabelle 38: Univariate Analyse: Okuda-Score (*in Monaten) .....	71
Tabelle 39: Univariate Analyse: Child-Pugh-Score (*in Monaten, **Leberzirrhose) .....	72
Tabelle 40: Univariate Analyse: TNM-Klassifikation (*in Monaten).....	74
Tabelle 41: Univariate Analyse: M-TACE-Score (*in Monaten).....	75
Tabelle 42: Univariate Analyse: HAP-Score (*in Monaten).....	76
Tabelle 43: Univariate Analyse: STATE-Score (*in Monaten) .....	78
Tabelle 44: Multivariate Analyse: Wichtung der unabhängigen Prognosefaktoren des neuen Stagingmodells .....	79
Tabelle 45: Neues Prognosemodell .....	79
Tabelle 46: M-SIRT4-Score .....	80
Tabelle 47: Univariate Analyse: M-SIRT4-Score (*in Monaten) .....	80
Tabelle 48: M-SIRT-Score .....	81
Tabelle 49: Univariate Analyse: M-SIRT-Score (*in Monaten) .....	82
Tabelle 50: Rangliste der etablierten und neuen* HCC-Stagingssysteme (bei Diskrepanz des c-Index und AIC erfolgte die Priorisierung des c-Index, M-SIRT4-Score mit c- Index von 0.739 (95%-KI: 0.668-0.811) und AIC von 311) .....	84
Tabelle 51: Bootstrap-Resampling-Verfahren bei M-SIRT-Score .....	84

## 11 Publikationen und Auszeichnungen

### ORIGINALARBEITEN

op den Winkel M, Nagel D, Hempe S, de la Torre Aláez MA, Paprottka K, op den Winkel P, Gerbes AL, Sangro B, Kolligs FT. A prognostic scoring system for patients with hepatocellular carcinoma treated with selective internal radioembolization: Development of the Munich-SIRT score. In Vorbereitung 2018

### ABSTRACTS

Hempe S, Nadel D, op den Winkel P, Paprottka K, Kolligs FT, op den Winkel M. External validation of the M-SIRT score. Abstract zur 46. Jahrestagung der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern. Eingereicht 2018

Hempe S, Nagel D, op den Winkel P, Paprottka K, Gerbes AL, Kolligs FT, op den Winkel M. Der Munich-SIRT Score ist den etablierten HCC Stagingsystemen in der Prognoseabschätzung von SIRT-Patienten überlegen. Z Gastroenterol 2017; 55: e57–e299. DOI: 10.1055/s-0037-1604999

Merz J, Nagel D, op den Winkel P, Hempe S, Steib CJ, Schmidt L, Gerbes AL, Kolligs FT, op den Winkel M. Ein neues Staging System für Patienten mit fortgeschrittenem Hepatozellulären Karzinom: der Munich-Sorafenib Score (M-SOR). Z Gastroenterol 2016; 54 - PP2 DOI: 10.1055/s-0036-1582060

op den Winkel M, Nagel D, op den Winkel P, Trojan J, Goeller M, Merz J, Hempe S, Paprottka PM, Haug A, Lamerz R, Steib C, Göke B, Kolligs FT. Der M-TACE Score ist dem BCLC Score in der Prognoseabschätzung von TACE Patienten überlegen: Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren. Z Gastroenterol 2013; 51 - K82 DOI: 10.1055/s-0033-1352722

### AUSZEICHNUNGEN

Preis für eines der sieben besten Abstracts, die im Rahmen einer Promotionsarbeit entstanden sind- DGVS Dresden 2017 für das Abstract „Der Munich-SIRT-Score ist den etablierten HCC-Stagingsystemen in der Prognoseabschätzung von SIRT-Patienten überlegen“

## 12 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Frank Kolligs für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an Dr. med. Mark op den Winkel für die hervorragende Betreuung, geschätzte Hilfe und stete Unterstützung, nicht nur im Rahmen dieser Arbeit, sondern auch bei Fragen zu meiner beruflichen Zukunft. Herzlichen Dank.

Darüber hinaus möchte ich Frau Dr. rer. nat. Dorothea Nagel für ihr großes Engagement bei der statistischen Auswertung der Daten sehr herzlich danken. Ihr Beitrag war äußerst wertvoll und für das Gelingen dieser Arbeit unersetzlich.

Herrn PD Dr. Philipp Paprottka, Frau Dr. Karolin Paprottka und Herrn Dr. med. Alexander Haug danke ich vielmals für die freundliche Kooperation bei der Datenerhebung.

In diesem Zusammenhang geht auch ein großer Dank an Dr. Philip op den Winkel und Dr. Jessica Merz für die gute Zusammenarbeit.

Von Herzen danke ich meinen Freund Ulrich für seine Liebe, Verständnis und Unterstützung in den letzten Jahren. Liebsten Dank für die technische Hilfe und den moralischen Beistand.

In erster Linie allerdings möchte ich meiner Familie von ganzem Herzen danken, die mir in allen Lebenslagen beistand und durch ihre Unterstützung und motivierenden Worte das erfolgreiche Studium ermöglichte. Meinen Eltern Sylvia und Michael sowie meiner Schwester Julia möchte ich ganz besonders für diesen wertvollen familiären Zusammenhalt danken.